

Reaktionen von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen

Inaugural - Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf Wendt
aus Berlin

1973

Berlin 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Reaktionen von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen

Inaugural - Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf Wendt
aus Berlin

Berlin 1972

Als Dissertation angenommen am: 29.11.1972

Tag der mündlichen Prüfung: 5.2.1973

Tag der Promotion: 5.2.1973

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet



Die vorliegende Dissertation entstand am
Pharmazeutischen Institut der Freien Uni-
versität Berlin auf Anregung und unter
Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.
Für seine stets wohlwollende Hilfe und
seine großzügige Unterstützung möchte ich

Herrn Prof. Dr. F. Eiden
an dieser Stelle recht herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung	8
1.1. Vorkommen, Struktur und Darstellungen der 4-Chinolone	8
1.2. Problemstellung	19
2. Darstellung und Reaktionsverhalten von 4(1H)- Chinolinylliden-Verbindungen	20
2.1. Umsetzung von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen	20
2.2. Spektroskopisches Verhalten von 4-Chinolonen und 4(1H)-Chinolinylliden-Verbindungen	27
2.3. Hydrierungsversuche an 4(1H)-Chinolinylliden- Verbindungen	37
2.4. Hydrolyseversuche an 4(1H)-Chinolinylliden- Verbindungen	39
3. Umsetzungen von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro- chinolin-3-aldehyd mit nucleophilen Reagentien . .	47
3.1. Darstellung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro- chinolin-3-aldehyd	47
3.2. Umsetzungen von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro- chinolin-3-aldehyd mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin	48
3.3. Umsetzung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro- chinolin-3-aldehyd mit 1,3-Dimethyl-barbitur- säure	55

3.4. Umsetzung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro- chinolin-3-aldehyd mit Dimedon	61
3.5. Kupplung von 2-Methyl-chinolon-(4) zum Azo- farbstoff und Reduktion zu 3-Amino-2-methyl- chinolon-(4)	65
4. Darstellung und Umsetzungen von 2-Methyl-chino- lon-Mannichbasen	69
4.1. Reaktion von 2-Methyl-chinolon-(4) mit Formaldehyd und sekundären Aminen	69
4.2. Umsetzungen von Chinolon-Mannichbasen mit CH-aciden Verbindungen	77
5. Zusammenfassung	93

II. Praktischer Teil

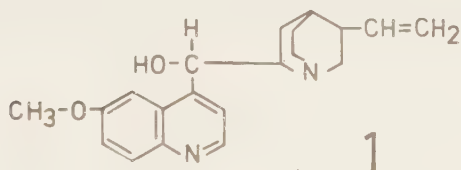
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	95
Beschreibung der Versuche	101

T H E O R E T I S C H E R T E I L

1. EINLEITUNG

1.1. Vorkommen, Struktur und Darstellungen der 4-Chinolone

Chinolin-Abkömmlinge dienen seit langem in großer Zahl als vielseitige Heilmittel. Bereits in der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts wurde die Chinarinde aus Südamerika nach Europa gebracht und als Fiebermittel eingesetzt. Als wirksames Prinzip isolierten Pelletier und Caventou ¹⁾ im Jahre 1820 das Alkaloid Chinin (**1**), das später vor allem gegen Malaria verwendet wurde.



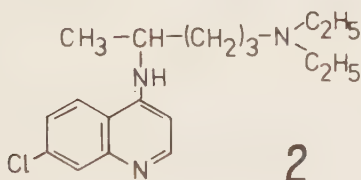
Bei Abbaureaktionen ²⁾ fand man u.a. die schwache Base Chino-
lin und schloß daraus, daß dieses heterocyclische Ringsystem
als wesentlicher Bestandteil des Chininmoleküls anzusehen sei.
Auf Grund von Überlegungen über die Beziehungen zwischen

1) P.J. Pelletier, J.B. Caventou: Ann. Chimie 2 15 (1820)
S. 348, 358

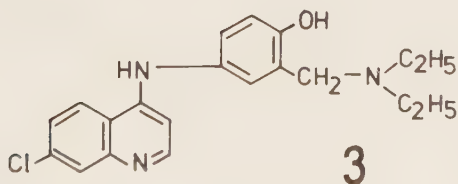
2) Z.H. Skraup: Mh. Chem. 21, 880 (1900)

W. Koenigs: Liebigs Ann. Chem. 347, 143 (1906)

Struktur und Wirkung synthetisierte man u.a. zahlreiche Aminochinolin-Derivate und fand bei ihrer pharmakologischen Prüfung, daß besonders solche Verbindungen starke Wirkung gegen Malaria zeigen, bei denen die Aminogruppe in 4- oder 8-Stellung am Chinolinring sitzt. Es stellte sich heraus, daß Derivate vom 4-Aminochinolin-Typ wie das Chloroquin (2) (Resochin ^R) 3)



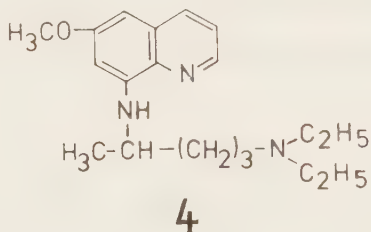
oder das Amodiaquin (3) (Camoquin ^R) 4)



3) H. Most: J. Amer. med. Assoc. 131, 963 (1946)

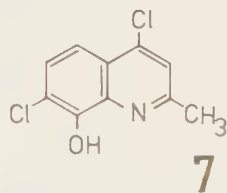
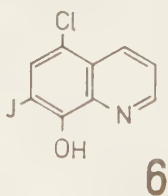
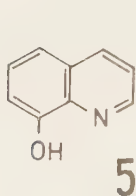
4) J.H. Burckhalter, F.H. Tendick, E. M. Jones: J. Amer. chem. Soc. 70, 1363 (1948)

speziell gegen die Träger der ungeschlechtlichen Vermehrung der Malariaerreger, die Schizonten, wirksam sind, während die Abkömmlinge vom 8-Chinolin-Typ wie das Pamaquin (4) (Plasmochin^R)



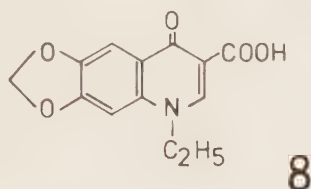
besonders auf Gameten ansprechen.

Der Weg zur Synthese dieser Aminochinoline verläuft über die Stufe der Hydroxychinoline. Da auch bei dieser Verbindungs-
klasse wertvolle Arzneimittel zu finden sind, z.B. wenig
toxische Desinfektionsmittel wie 8-Hydroxy-chinolin (5)
(Chinosol^R), 5-Chlor-7-jod-8-hydroxy-chinolin (6) (Vio-
form^R) oder 2-Methyl-5,7-dichlor-8-hydroxy-chinolin (7)
(Sterosan^R),

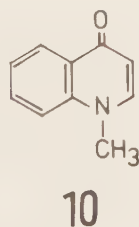
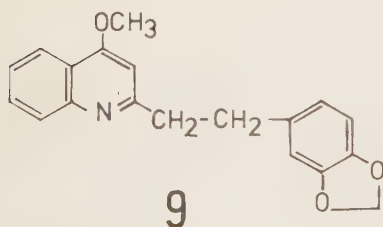


ist es nicht verwunderlich, daß man sich gerade in den letzten Jahrzehnten recht gründlich mit Hydroxychinolinen und insbesondere mit 4-Hydroxychinolinen beschäftigt hat.

In neuester Zeit gelang es, in Form der Oxolin-Säure (8) und ihrer Salze ein hochwirksames Chemotherapeuticum gegen gramnegative Erreger zu synthetisieren: 5)



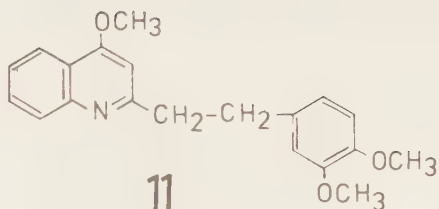
Vertreter der 4-Hydroxychinoline finden sich auch in der Natur, z.B. bei den Angostura-Alkaloiden Cusparin (9), Echinopsin (10) 6)



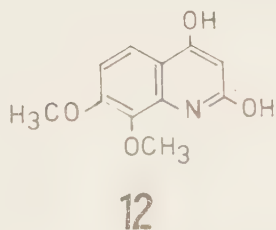
5) D. Kaminsky, R. Meltzer: J. med. Chem. 11, 160 (1968)

6) E. Späth, A. Kolbe: Mh. Chem. 43, 469 (1922)

und Galipin (11)



oder bei gewissen Rutaceen-Inhaltsstoffen wie dem 2,4-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-chinolin (12): 7), 8)

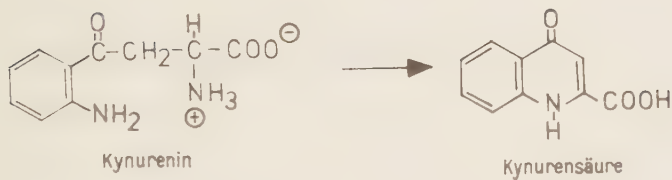
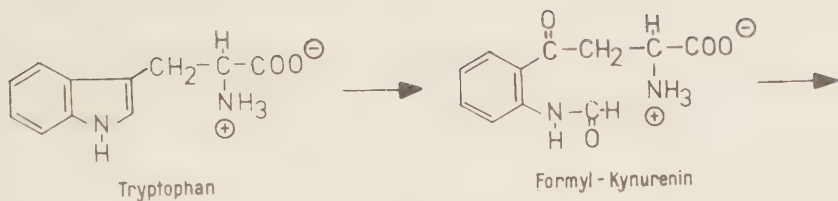


Auch im tierischen Organismus treten im Verlaufe des Tryptophan Stoffwechsels mit der Kynuren- bzw. Xanthuren-Säure 4-Hydroxychinolin-Derivate auf: 9)

7) V. Deulofeu, R. Labriola, J. De Lange: J. Amer. chem. Soc. 64, 2326 (1942)

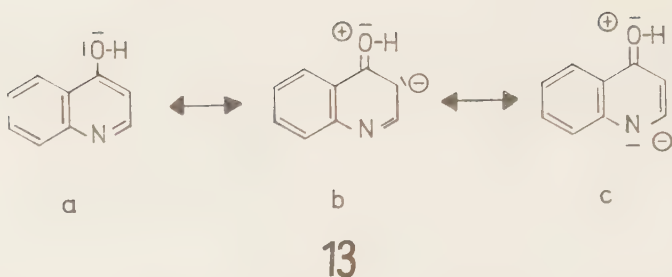
8) S. Mookerjee, J.P. Bose: J. Indian chem. Soc. 23, 1 (1946)

9) A. Ellinger: Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 1807 (1904)



Struktur:

Die Struktur der 4-Hydroxychinoline bzw. γ - oder 4-Chinolone läßt sich, wenn man von den dem α -Naphthol ähnlichen polaren Grenzformeln **13a,b,c** absieht,



am besten durch folgendes Tautomeren-Gleichgewicht zum Ausdruck bringen:



Die Verbindungen sind demnach sowohl als Phenole wie auch als vinyloge Säureamide anzusehen. Sie verhalten sich vielfach wie typische Phenole, wie man aus der Bromierung in ortho - Stellung zur Hydroxylgruppe ¹⁰⁾, der Überführung in 4-Chlor-chinolin ¹¹⁾ und aus dem relativ sauren Charakter dieser Verbindungen ¹²⁾ ersehen kann.

-
- 10) R.H. Baker, C.H. Albisetti, R.M. Dodson, G.R. Lappin, B. Riegel: J. Amer. chem. Soc. 68, 1532 (1946)
- 11) A.R. Surrey, H.F. Hammer: J. Amer. chem. Soc. 68, 113
- 12) W.R. Vaughan: J. Amer. chem. Soc. 68, 324 (1946)

4-Hydroxychinoline ergeben außerdem wie echte Phenole mit FeCl_3 -Reagenz gelbe bis rote Lösungen. Schließlich ist es unter den üblichen Reaktionsbedingungen nicht möglich, typische Keton- oder Olefin-Reaktionen mit 4-Chinolonen durchzuführen. Für den Carbonylcharakter sprechen die UV-Spektren von 4-Chinolonen und ihrer N-Alkyl-Derivate, die gut übereinstimmen und beim Übergang vom neutralen zum basischen Milieu keine Veränderung der Absorptionskurve zeigen. ¹³⁾

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Carbonylcharakter dieser Verbindungen besonders bei chemisch-physikalischen Untersuchungen zu Tage tritt, während das Verhalten als Phenol in einer Reihe von chemischen Reaktionen deutlich wird.

Darstellungen:

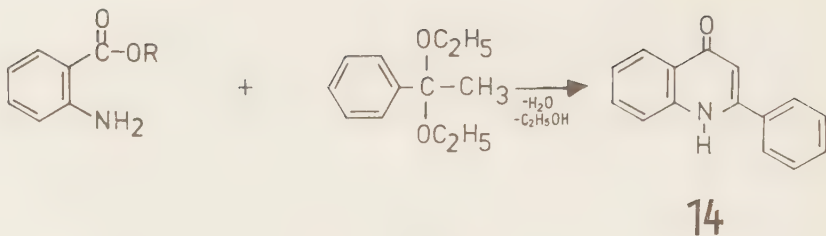
Bei Versuchen, über die 4-Chinolone therapeutisch einsetzbare Antimalariamittel zu synthetisieren, haben sich folgende Darstellungsmethoden als brauchbar herausgeschält:

A.) Synthese aus ortho-substituierten Anilin-Derivaten:

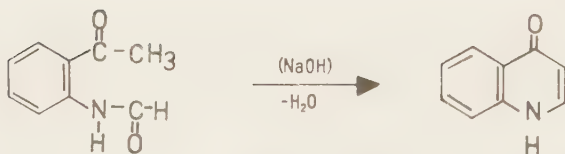
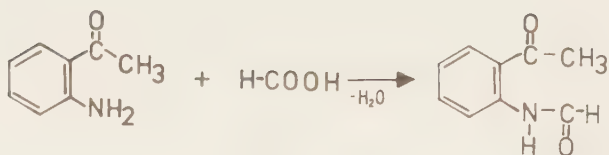
1. Reaktion von Anthranilsäure-Derivaten mit Ketonen bzw. Ketalen: ¹⁴⁾

13) G.W. Ewing, E.A. Steck: J. Amer. chem. Soc. 68, 2181 (1946)

14) R.C. Fuson, D.M. Burnes: J. Amer. chem. Soc. 68, 1270 (1270)



2. Reaktion von o-Amino-acetophenon mit Ameisensäure: 15)



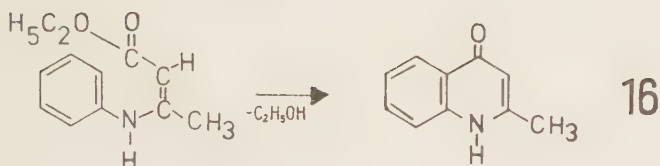
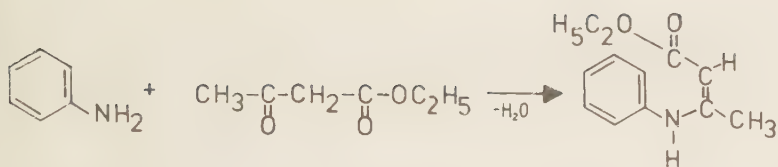
13

B.) Ringschluß aus aromatischen Aminen:

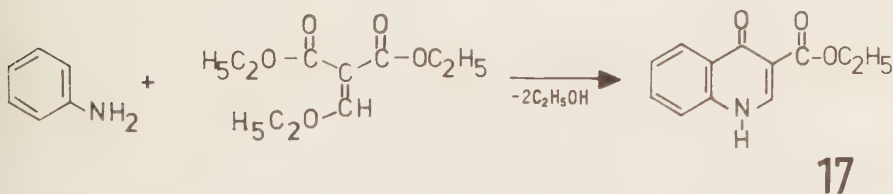
1. Reaktion mit Acetessigester (nach Conrad-Limpach): 16)

15) R. Camps: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2703 (1901)

16) M. Conrad, L. Limpach: Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 944
(1887)



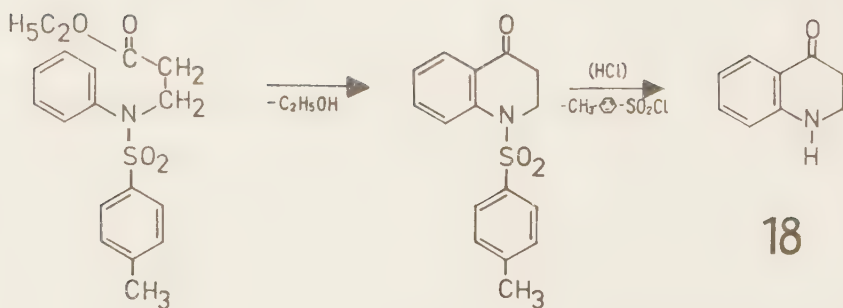
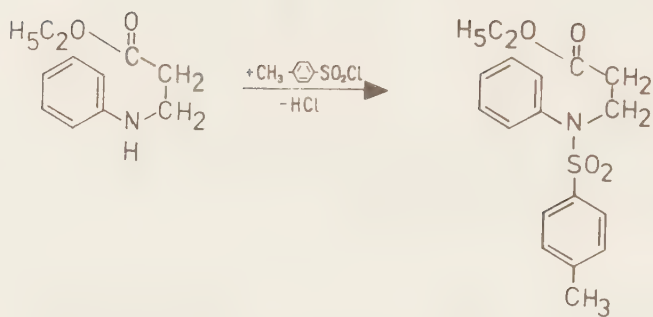
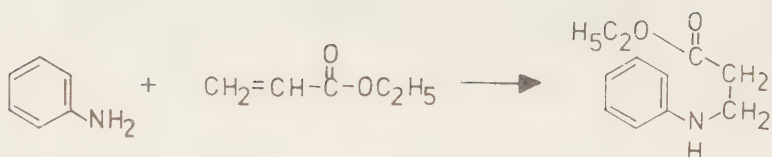
2. Reaktion mit Malonsäureestern bzw. Alkoxymethylenmalonsäureestern (nach Gould-Jacobs): 17)



3. Reaktion mit Acrylsäureestern: 18)

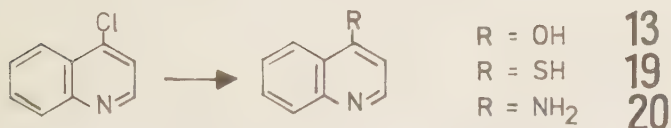
17) R.G. Gould, W.A. Jacobs: J. Amer. chem. Soc. 61, 2890
(1939)

18) G.R. Clemo, W.H. Perkin: J. chem. Soc. (London) 125,
1608 (1924)



18

Synthesen aus 4-substituierten Chinolinen durch Hydrolyse
bzw. Aminolyse: 19), 20)



Grund bisher beschriebener Reaktionen läßt sich über die
Aktivität dieser Verbindungen folgendes aussagen:
Chinolone lassen sich - häufig auf dem Wege über die 4-Chlor-
noline - mit nucleophilen Reagentien in 4-Stellung umset-
. Elektrophile Reagentien greifen meistens in 3-Stellung an.

. Problemstellung

gangspunkt meiner hier beschriebenen Untersuchungen war
Wunsch, neue in 3- und/oder 4-Stellung heterocyclisch sub-
stituierte Chinolon-Derivate durch Reaktion mit CH-aciden Ver-
bindungen darzustellen, wobei als Anregung einerseits analoge
Reaktionen mit 4-Pyronen dienten, andererseits Umsetzungen
4-Chinolon-Mannich-Basen mit Akzeptor-Nucleophilen unter-
nommen werden sollten.

-
-) B. Bobranski: Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1113 (1936)
) F.W. Bergstrom: J. org. Chemistry 3, 233 (1938)

2. Darstellung und Reaktionsverhalten von 4(1H)-Chinolin-yliden-Verbindungen

2.1. Umsetzung von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen

Wenn man 4-Chinolone als vinyloge Säurederivate auffaßt, wird verständlich, daß - wie bei Säureamiden - typische Carbonylreaktionen nicht durchführbar sind. In Ausnahmefällen gelingt es jedoch, auch aus Carbonsäureabkömmlingen unter speziellen Bedingungen Aldolkondensationsprodukte darzustellen. Wie Eiden 1960 zeigen konnte, ist es möglich, z.B. aus N,N-Dimethylformamid und Malonsäuredinitril durch Erhitzen in einem Acetanhydrid / Eisessig-Gemisch Aminomethylen-Derivate herzustellen: ²¹⁾



21

Weiterhin berichteten Woods ²²⁾, Eiden ²³⁾, sowie Ohta ²⁴⁾ und Brooker und Mitarbeiter ²⁵⁾ unabhängig voneinander, daß unter

21) F. Eiden: Angew. Chem. 72, 77 (1960)

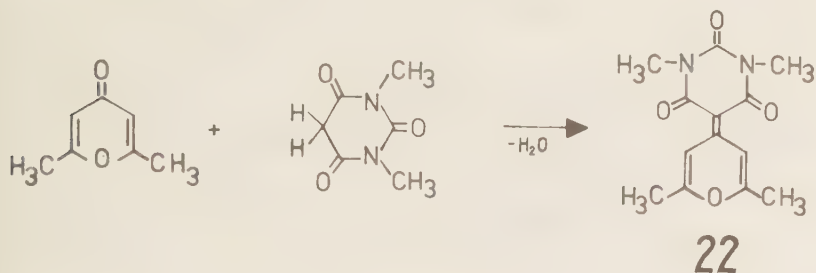
22) L.L. Woods: J. Amer. chem. Soc. 80, 1440 (1958)

23) F. Eiden: Dtsch. Apotheker-Ztg. 99, 987 (1959)

24) M. Ohta, H. Kato: Bull. chem. Soc. Japan 32, 707 (1959)

25) L.G.S. Brooker, F.G. Webster: U.S. Pat. 2965486 Dec. 20. (1960)

denselben Reaktionsbedingungen auch aus 4-Pyronen und aktiven Methylenverbindungen Aldolreaktionsprodukte, sog. Pyranyliden-Derivate zu erhalten sind:



In weiteren Untersuchungen von Eiden und Mitarbeitern ²⁶⁾, ²⁷⁾ wurden vergleichbare Yliden-Verbindungen auch aus Pyridonen sowie substituierten Chromonen dargestellt.

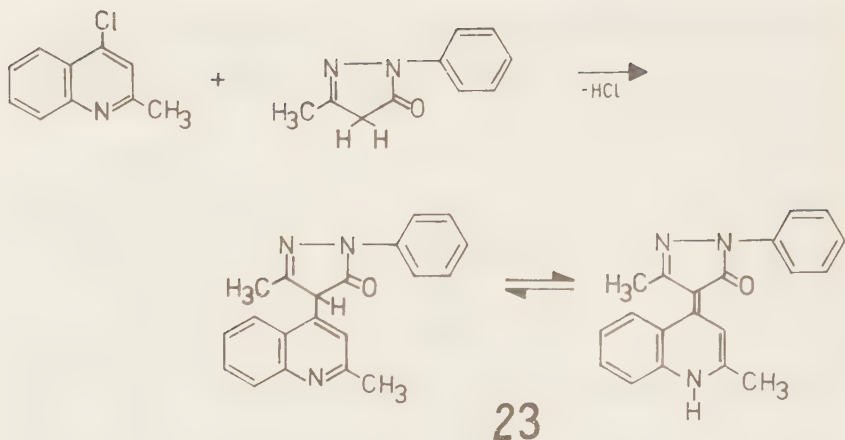
Es war daher von Interesse zu untersuchen, ob sich auch aus 4-Chinolonen und CH-aciden Verbindungen durch Umsetzung in Acetanhydrid/Eisessig analoge Chinolinylden-Verbindungen gewinnen ließen. Sieht man die Literatur auf derartige Polymethin-Merocyanine ²⁸⁾ durch, so sind Verbindungen dieser Art an zwei Stellen beschrieben. Bereits 1948 berichteten Meyer und Bouchet ²⁹⁾ über die Umsetzung von 4-Chlor-chinaldin mit CH-aciden Verbindungen wie z.B. Pyrazolonen oder Phenylisoxazolen in Pyridin:

26) Dissertation P. Peter, Marburg/L. 1965

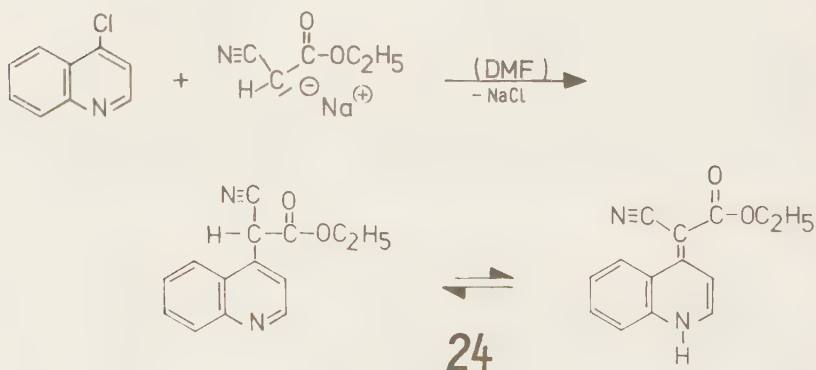
27) F. Eiden, I. Kochs: *Planta med.* 15, 81 (1967)

28) S. Dähne: *Z. Chem.* 5, 444 (1965)

29) A. Meyer, G. Bouchet: *C. R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci.* 227, 345 (1948)



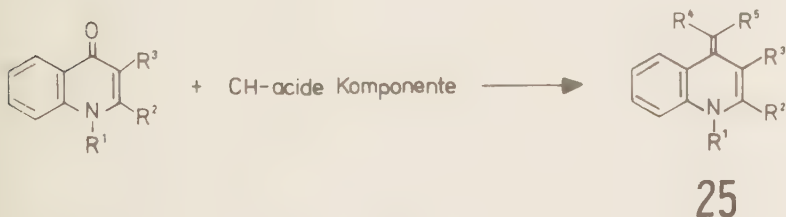
Podmore konnte 1968 zeigen, daß sich Chinolinyliden-Verbindungen auch durch Umsetzung von 4-Chlorchinolinen mit Natriumsalzen von aktiven Methylenverbindungen in Dimethylformamid herstellen lassen: 30)



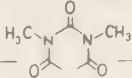
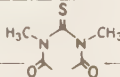
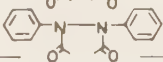
30) W.D. Podmore: J. med. Chem. 11, 731 (1968)

Über die Umsetzung von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen zu Polymethin-Merocyaninen in Acetanhydrid/Eisessig hat Fenner ³¹⁾ berichtet.

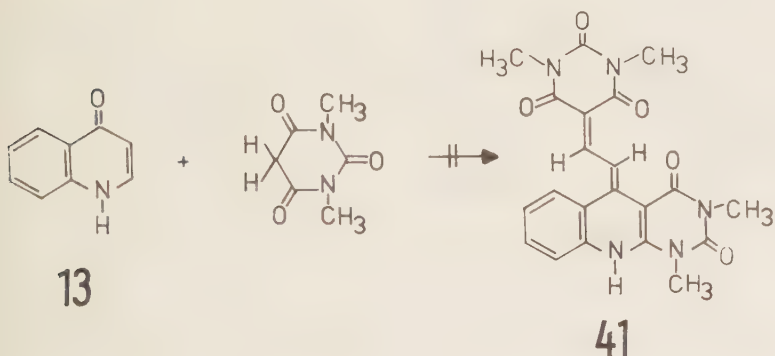
Die von ihm begonnenen Untersuchungen führte ich fort, wobei ich verschieden substituierte 4-Chinolone mit CH-aciden Komponenten wie 1,3-Dimethyl-barbitursäure, 1,2-Diphenyl-3,5-pyrazolidin-dion und Malonsäuredinitril umsetzte. In allen Fällen entstanden die erwarteten 4(1H)-Chinolinylyliden-Verbindungen in Form gelber bis roter, kristalliner Verbindungen:



31) H. Fenner: Dissertation Berlin, 1968

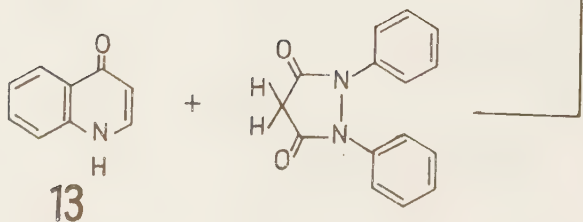
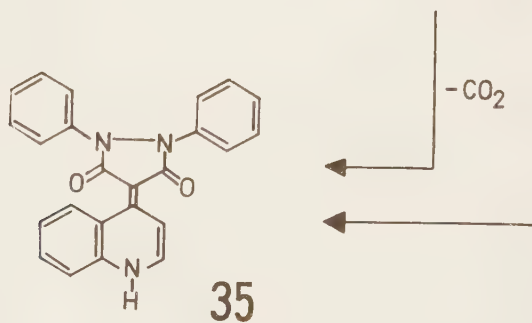
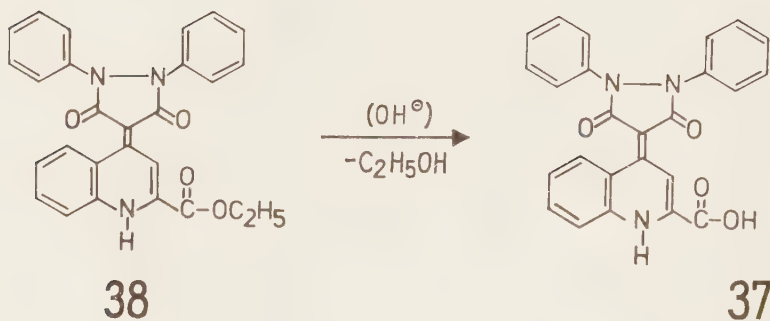
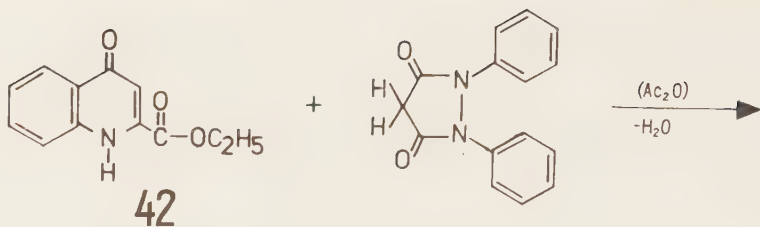
R ¹	R ²	R ³	R ⁴ / R ⁵	Nr.
H	H	H		26
H	CH ₃	H	"	27
H	COOH	H	"	28
H	COOC ₂ H ₅	H	"	29
H		H	"	30
H	H	Br	"	31
CH ₃	H	H	"	32
CH ₃	CH ₃	H	"	33
H	CH ₃	H		34
H	H	H		35
H	CH ₃	H	"	36
H	COOH	H	"	37
H	COOC ₂ H ₅	H	"	38
H	CH ₃	H	N≡C, C≡N	39
H	COOC ₂ H ₅	H	"	40

Es kam dabei in keinem Fall unter Ringöffnung zur Bildung einer analog dem Trimethin-Oxonol entstandenen Verbindung, wie von Eiden und Fenner ³²⁾ bei der Reaktion von 2-unsubstituiertem Chromon mit CH-aciden Verbindungen beschrieben wurde:

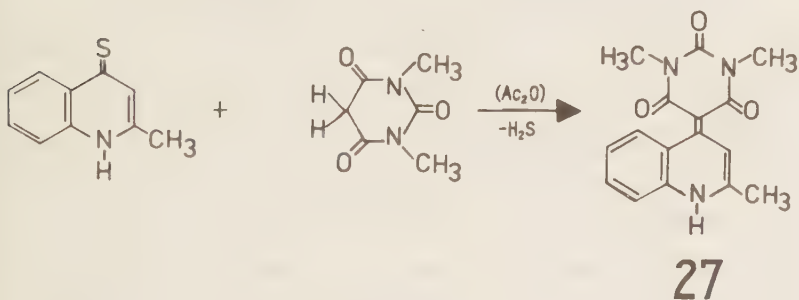


Daraus ist zu schließen, daß auch in 2-Stellung unsubstituierte 4-Chinolone im Gegensatz zu den Chromonen einem nucleophilen Angriff CH-acider Verbindungen am C-Atom-2 standhalten und nicht unter Ringöffnung reagieren. Damit stimmt überein, daß das in 2-Stellung unsubstituierte Merocyanin **35** sowohl aus **13** und 1,2-Diphenyl-3,5-pyrazolidin-dion als auch aus der entsprechenden 2-Carbäthoxyl-Verbindung durch Verseifen mit Kalilauge zur Carbonsäure und nachfolgender Decarboxylierung gewonnen werden konnte:

32) F. Eiden, H. Fenner: Arch. Pharmaz. 302, 3 (1968)



Die gleichen Chinolinylyliden-Verbindungen **26** und **27** erhält man, wenn man statt 4-Chinolonen die 4-Thioanalogen mit aktiven Methylenverbindungen umsetzt:

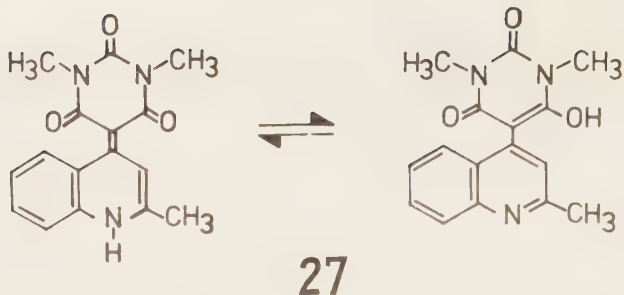


2.2. Spektroskopisches Verhalten von 4-Chinolonen und 4(1H)-Chinolinylyliden-Verbindungen

Die bisher verwendeten Strukturformeln für die Chinolinylylidene leiten sich von der " Enonamin " - Formulierung ³³⁾ für vinyloge Säureamide ab. In Tautomerie dazu steht die sog. " Enolimin " - Struktur, die auf Grund der Aromatisierung im Heteroring einen Stabilitätsgewinn für das Molekül bedeuten könnte:

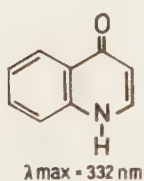
33) C.A. Grob, H.J. Wilkens: Helv. chim. Acta 50, 725 (1967)

Die Autoren verwenden diese Bezeichnungen für die tautomeren Formen vinyloger Säureamide.

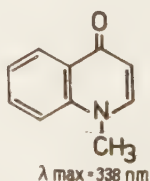


Um zu untersuchen, welches der beiden Tautomeren - jeweils in Abhängigkeit von dem Substituenten in 2-Stellung - überwiegt, wurden die UV- und IR-Spektren dieser Verbindungen verglichen.

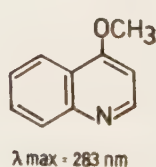
Durch Untersuchungen über die Struktur der 4-Chinolone ist auf Grund von Vergleichen der UV-Spektren des unsubstituierten 4-Chinolons (**13**), des 1-Methyl-chinolons-(4) (**10**) und des 4-Methoxy-chinolins (**44**) bekannt, daß **13** in neutraler Lösung in der Ketoform vorliegen muß ³⁴⁾, da die Spektren des 4-Chinolons und des N-Methyl-chinolons in neutraler Lösung fast identisch sind und die Hauptmaxima sich in ihrer Lage kaum unterscheiden:



13



10



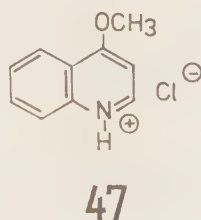
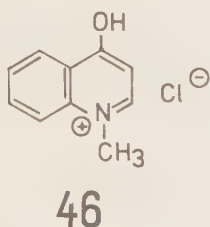
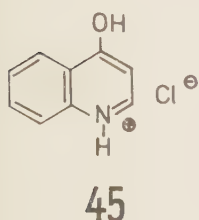
44

34) J.M. Hearn, R.A. Morton: J. chem. Soc. (London) 1951, s. 3318

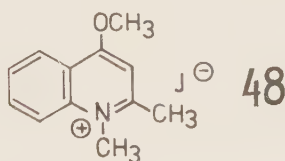
Dagegen ist nach Methylierung am Carbonyl-Sauerstoff ein abweichender Kurvenverlauf festzustellen: das Hauptmaximum ist hypsochrom verschoben. In basischer Lösung von **13** muß das Anion der Chinolinolform vorliegen, denn das Spektrum gleicht dem des O-Methylderivats in neutraler Lösung.

In saurer Lösung ähneln sich die Spektren der drei untersuchten Substanzen **13** , **10** und **44** ebenso wie die Spektren von Pyridon-(4), N-Methyl-pyridon-(4) und 4-Methoxy-pyridin ³⁵⁾.

Man kann deshalb wie bei diesen Verbindungen annehmen, daß sich mit Säuren Chinolinium-Salze bilden:



Bewiesen wird diese Annahme durch das Spektrum des Chinolinium-Salzes **48** , das aus 2-Methyl-4-methoxy-chinolin und Methyljodid dargestellt werden kann: ³⁶⁾

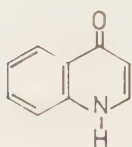


35) S.F. Mason: J. chem. Soc. (London) 1959, S. 1253

36) W. Werner: Tetrahedron (London) 25, 255 (1969)

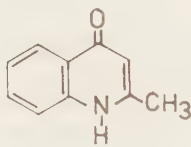
Das in neutraler Lösung gemessene Spektrum von 48 gleicht den Spektren von 45 , 46 und 47 in saurer Lösung.

Aber auch der Einfluß eines Substituenten in 2-Stellung auf den Ketoncharakter des Chinolons drückt sich durch die Veränderung der UV-Spektren aus. Während 4-Chinolon ein Maximum bei 332 nm aufweist, verursacht eine Carbäthoxylgruppe in 2-Stellung eine bathochrome Verschiebung ($\lambda_{\max} = 345 \text{ nm}$). Eine 2-Methylgruppe hat dagegen eine hypsochrome Verschiebung ($\lambda_{\max} = 328 \text{ nm}$) zur Folge:



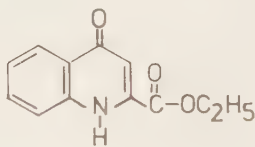
$\lambda_{\max} = 332 \text{ nm}$

13



$\lambda_{\max} = 328 \text{ nm}$

16



$\lambda_{\max} = 345 \text{ nm}$

42

Das optische Verhalten der Chinolinyliden-Verbindungen soll am Beispiel der aus verschiedenen 4-Chinolonen und 1,3-Dimethylbarbitursäure hergestellten Verbindungen besprochen werden. Wie bei den Spektren von Pyridonen und Chinolonen wird die Lage des Hauptmaximums durch Substituenten in 2-Stellung beeinflusst: das Maximum der 2-unsubstituierten Verbindung 26 liegt bei 432 nm, das der 2-Methyl-Verbindung 27 ist hypsochrom nach 420 nm, das des 2-Carbäthoxyl-Derivates 29 bathochrom nach 481 nm verschoben.

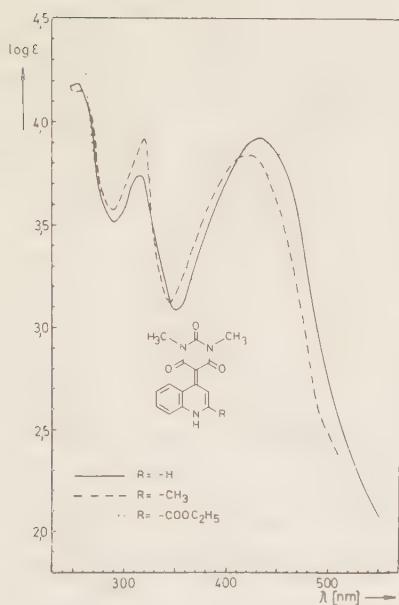
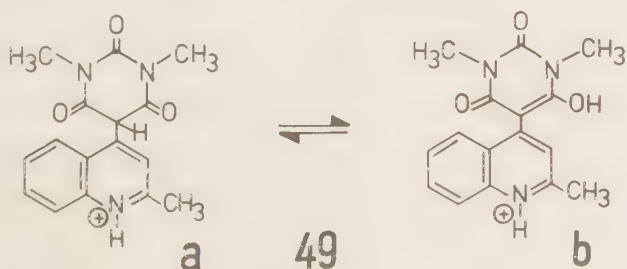


Abb. 1 : UV-Spektren der Chinolinylyden-Verbindungen 26, 27 und 29 in Eisessig

Die in Schwefelsäure aufgenommenen Spektren der Chinolinylyden-Derivate lassen in ihrem Kurvenverlauf eine beträchtliche hypsochrome Verschiebung der Maxima erkennen. Dies ist wie bei den sauren Lösungen von Pyridonen und Chinolonen auf eine Protonisierung zurückzuführen, die die Ausbildung einer aromatischen Struktur 49a bzw. 49b zur Folge hat:



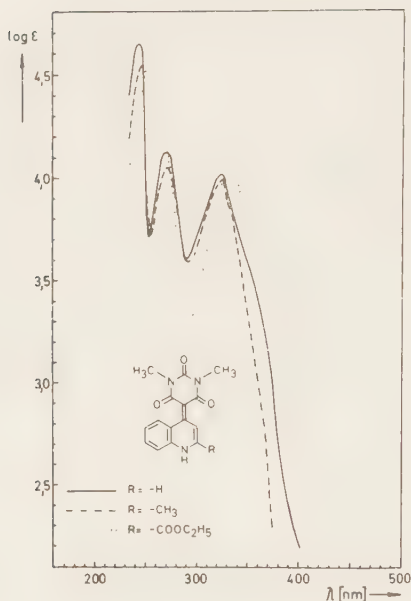
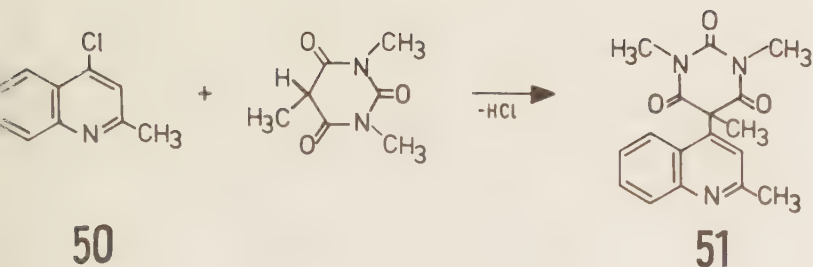


Abb. 2: UV-Spektren der Chinolinylyliden-Verbindungen 26, 27 und 29 in Schwefelsäure

Dafür spricht auch, daß das Spektrum des Chinolin-Derivats **51** das sich aus 1,3,5-Trimethyl-barbitursäure durch Reaktion mit 4-Chlor-chinaldin (**50**) herstellen ließ, in neutraler Lösung ebenfalls eine starke hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums (320 nm) gegenüber dem Maximum von **27** zeigt:



Der aromatische Charakter der Chinolinylyden-Verbindungen läßt sich auch durch Vergleich der IR-Spektren in KBr feststellen. Die Säureamid-NH-Valenzschwingungen im Bereich von $3150 - 3050 \text{ cm}^{-1}$, die man mit Vorbehalt als Hinweis auf den Carbonylcharakter der Verbindungen ansehen kann, sind bei der 2-Carbäthoxyl-Verbindung am stärksten ausgebildet und werden über das 2-unsubstituierte Derivat zu der 2-Methyl-Verbindung hin immer unscheinbarer. In derselben Reihenfolge läßt sich eine Verschiebung der Barbitursäure-Carbonyl-Lactambande von 1670 über 1685 zu 1690 cm^{-1} beobachten.

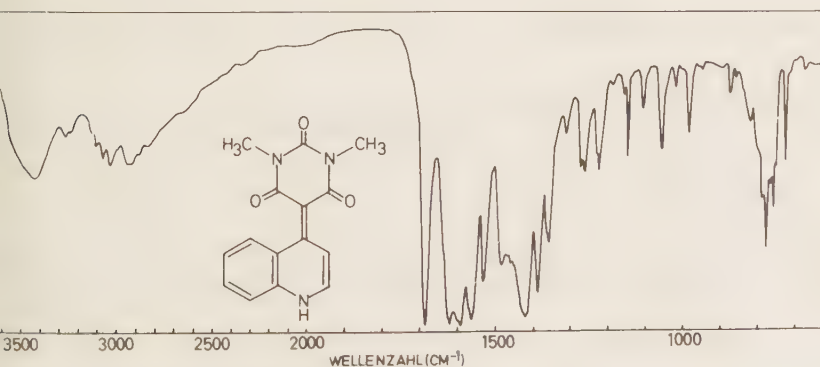


Abb. 3: IR-Spektrum der Chinolinylyden-Verbindung 26

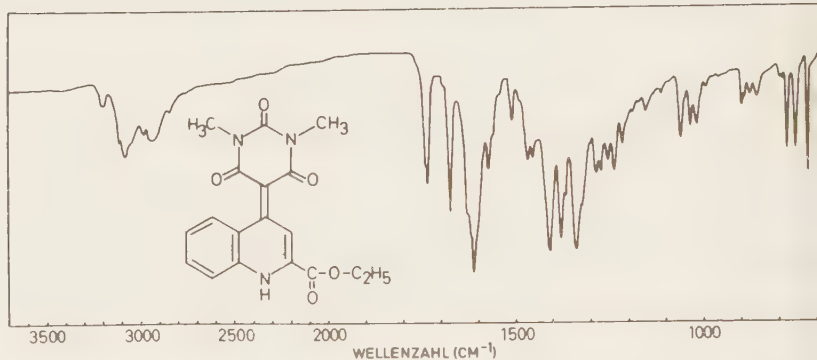
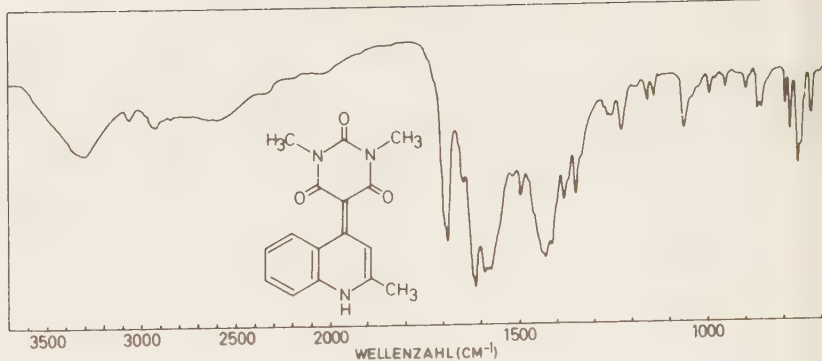


Abb. 4 u. 5: IR-Spektren der Chinolinylliden-Verbindungen 27

Die NMR-Spektren in Trifluoressigsäure zeigen für die erwähnten drei Chinolinylliden-Verbindungen jeweils ein Signal bei 3,66 ppm, das zu den sechs N-Methyl-Protonen der Dimethylbarbitursäure gehört. Das Proton in 2-Stellung bei der 2-unsubstituierten Verbindung **26** erscheint als Dublett bei 9,1 ppm. Die Methyl-Protonen der 2-Methyl-Verbindung **27** treten als Singulett bei 3,1 ppm auf und die Wasserstoffatome der Carbäth-

oxylgruppe des Esters **29** liefern ein Triplett bei 1,64 ppm und ein Quadruplett bei 4,86 ppm. Das Proton am Kohlenstoffatom 3 des Chinolinrings erscheint bei den Spektren von **26** und **27** innerhalb des Multipletts für die aromatischen Protonen (8,2 - 8,3 ppm). Beim 2-Carbäthoxyl-Derivat **29** ist es infolge des Einflusses der Barbitursäure-Lactamgruppe und der Ester-Carbonylgruppe zu tieferem Feld verschoben und erscheint als scharfes Singulett bei 8,74 ppm.

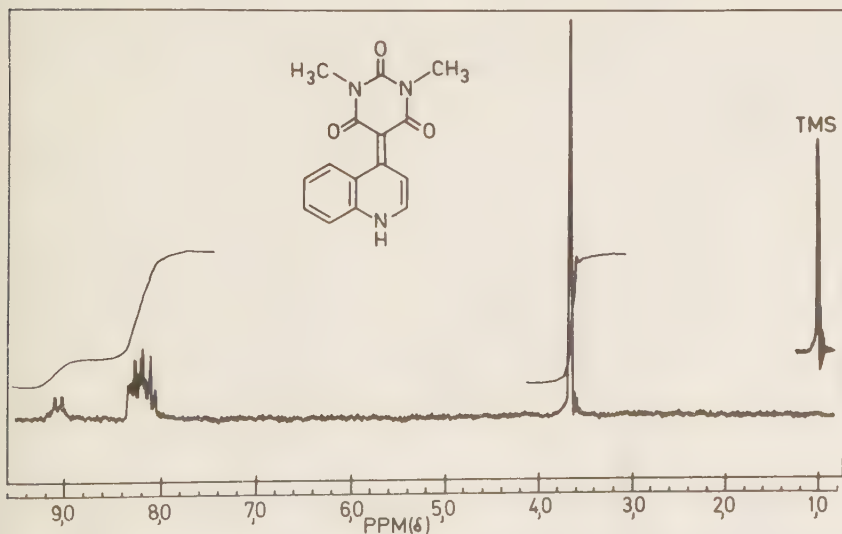


Abb. 6: NMR-Spektrum der Chinolinylliden-Verbindung **26**

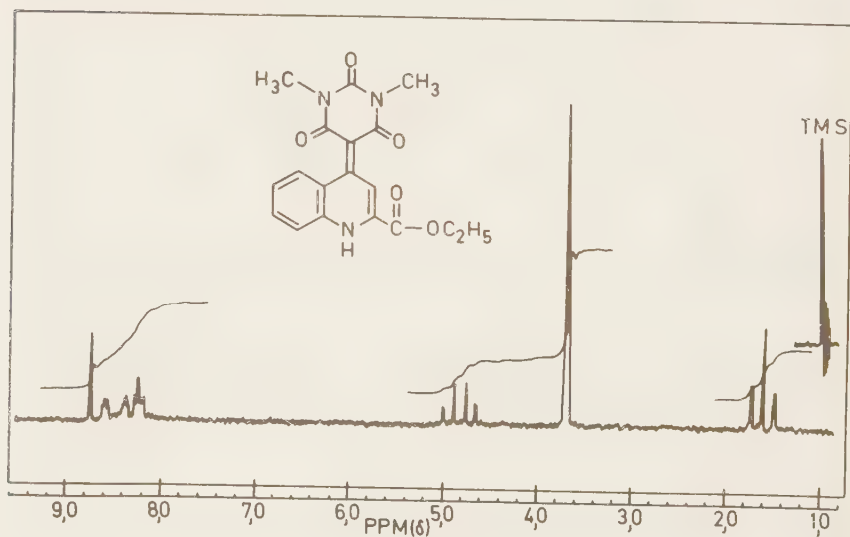
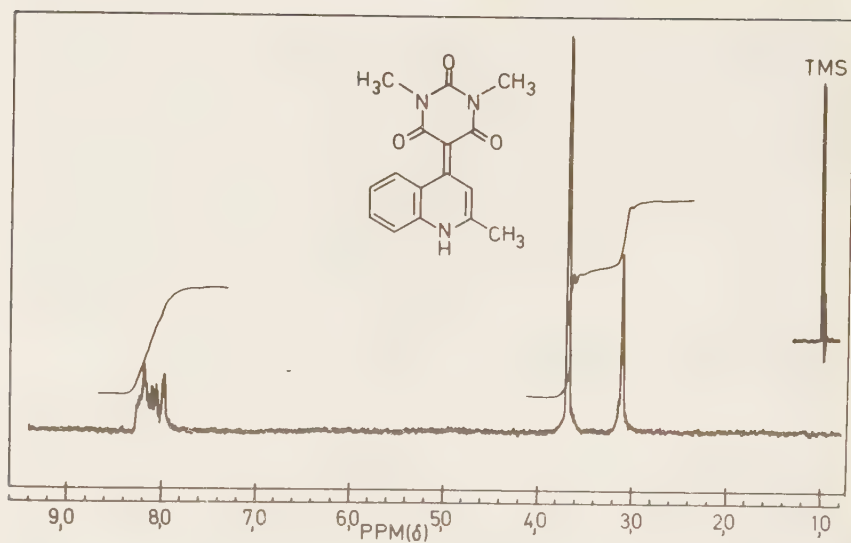
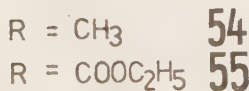
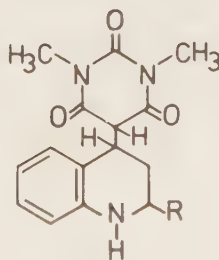
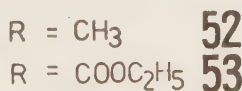
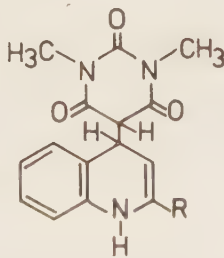
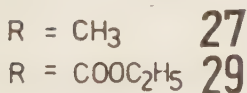
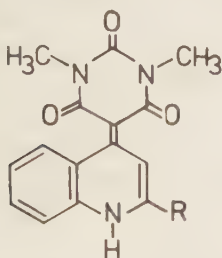


Abb. 7 u. 8: NMR-Spektren der Chinolinylyden-Verbindungen 27 und 29

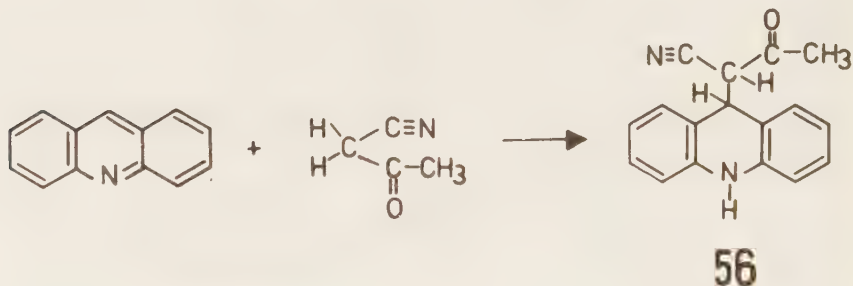
2.3. Hydrierungsversuche an Chinolinylyliden-Verbindungen

Ich untersuchte nun, ob die farbigen Merocyanin-Derivate durch Hydrieren in farblose 1,4-Di- oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline überführt werden könnten:

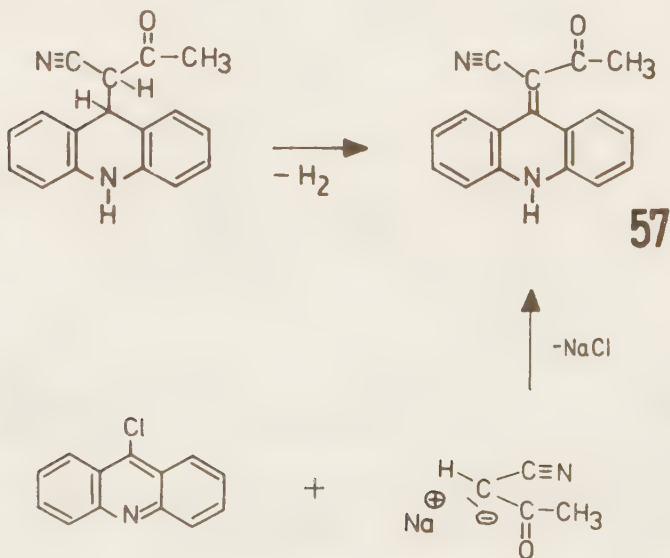


Es gelang mir jedoch trotz mehrfach variierten Reaktionsbedingungen nicht, durch Hydrieren mit Palladium auf Kohle in Dioxan oder Eisessig aus den Verbindungen **27** bzw. **29** die Dihydro-Derivate **52** bzw. **53** oder gar die Tetrahydro-Produkte **54** bzw. **55** darzustellen.

Diese Resultate stehen im Einklang mit Beobachtungen von Kröhnke ³⁷⁾, der Acridin bzw. cyclische Oxonium-Ionen mit aktiven Methylen-Verbindungen umsetzte:

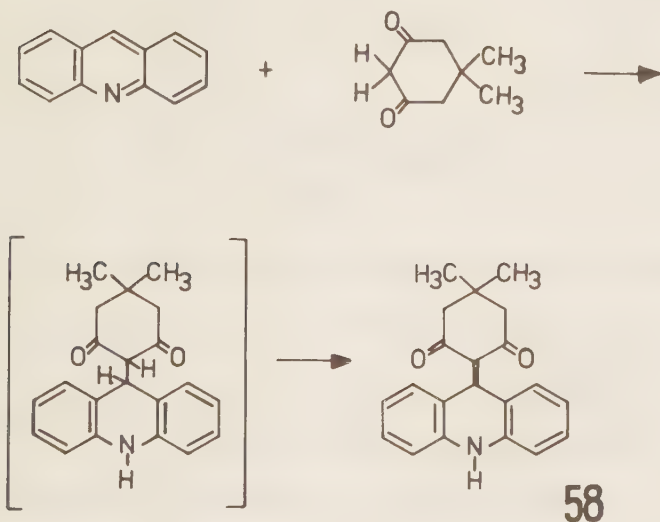


Die so hergestellten Acridan-Derivate ließen sich leicht zu 9-substituierten Acridinen dehydrieren:



37) F. Kröhnke, H.L. Honig: Liebigs Ann. Chem. 624, 97 (1959)

In einigen Fällen war die Neigung zum Übergang in die Acridin-Stufe so groß, daß das primäre Produkt nur sehr schwierig zu fassen war. Bei der Einwirkung von Dimedon auf Acridin z.B. dehydrierte sich das nicht isolierte Addukt an der Luft spontan zum 4- [Acridyl-(9)] -dimedon: 38)

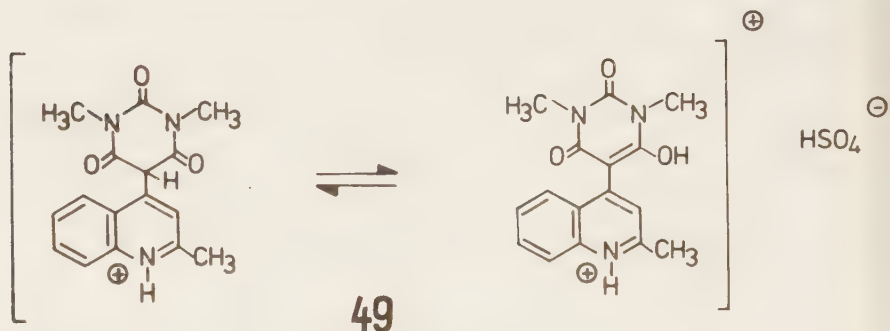


2.4. Hydrolyseversuche an Chinolinylyden-Verbindungen

Weiterhin untersuchte ich, ob sich die Chinolinylyden-Derivate 26 bzw. 27 durch Einwirkung von Säuren bzw. Basen verändern ließen. Zu diesem Zweck wurde Verbindung 27 für mehrere Stunden in Schwefelsäure erhitzt. Das Reaktionsprodukt war jedoch,

8) F. Kröhnke, K. Dickoré: Chem. Ber. 92, 46 (1959)

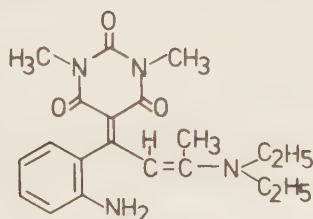
wie das IR-Spektrum zeigte, mit der Ausgangssubstanz identisch. Offensichtlich wird die Stabilität der Verbindung durch Bildung eines Chinolinium-Salzes vergrößert:



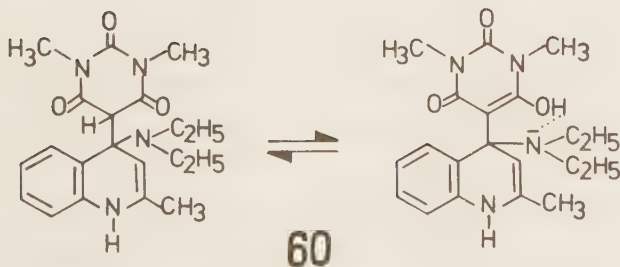
Im Gegensatz dazu läßt sich das entsprechende Flavanylidin-Derivat in saurer Lösung zum Flavon und 1,3-Dimethyl-barbitursäure hydrolysieren. 31)

Beim Erhitzen von 27 mit Diäthylamin jedoch wurde die orange-farbene Suspension farblos, und ich erhielt nach dem Aufarbeiten eine farblose, kristalline Substanz. Bei der Reinigung der Verbindung stellte ich fest, daß sie in polaren protischen Lösungsmitteln leicht löslich ist, wobei die Lösung sofort wieder eine orange-gelbe Farbe annimmt, während in polaren aprotischen Lösungsmitteln die Löslichkeit wesentlich geringer ist, wobei zu beobachten war, daß heiße Lösungen ebenfalls farbig sind, sich jedoch beim Abkühlen entfärben und farblose Kristalle liefern. Diese Abhängigkeit von Lösungsmitteln und Temperatur läßt sich als Gleichgewicht zwischen Ausgangsstoff und Reaktionsprodukt deuten.

Da das NMR-Spektrum (CF_3COOH) dieser Substanz außer den Signalen für die Protonen der Chinolinyliden-Verbindung auch Signale für die Wasserstoffatome von Äthylgruppen enthält und die Elementaranalysen zu einer Verbindung passen, die aus je einem Äquivalent 27 und Diäthylamin besteht, sind folgende Strukturformeln diskutierbar:



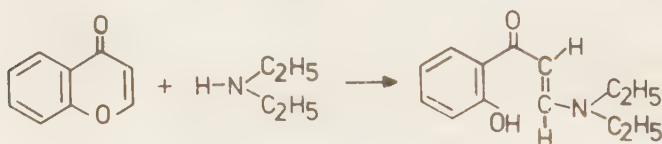
59



60

Im IR-Spektrum des Reaktionsproduktes fehlen die für primäre Amine charakteristischen zwei Absorptionsbanden; dies kann jedoch auf eine H-Brücken-Bindung zwischen NH_2 - und C=O -Gruppe zurückzuführen sein. Aber auch ein in DMSO aufgenommenes NMR-Spektrum zeigt kein Signal für zwei austauschbare Protonen, so daß eine nach 59 formulierte Ringaufspaltung nicht wahrscheinlich ist. Ein weiteres Argument dagegen ergibt sich aus

meinen Untersuchungen über das Verhalten von 2-Methyl-chinolon-(4) (16) bzw. 1,3-Dimethyl-barbitursäure beim Erhitzen mit Diäthylamin. Während man bei der Reaktion von Chromonen mit Aminen stets einen nucleophilen Angriff in 2-Stellung mit nachfolgender Ringöffnung beobachten konnte - Lockhardt ³⁹⁾ erhielt bei der Umsetzung von Chromon mit Diäthylamin 2-Diäthylamino-vinyl-o-hydroxy-phenyl-keton -:



61

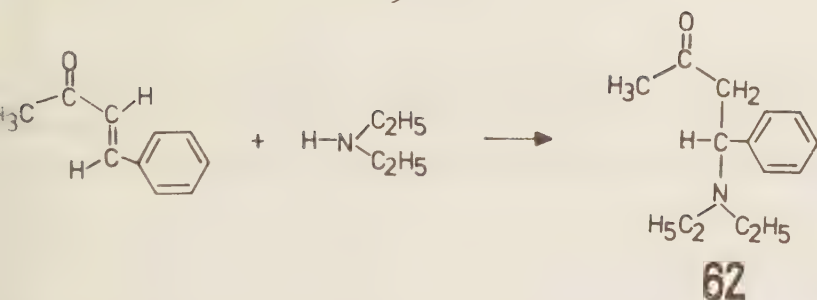
gelangen analoge Reaktionen mit Chinolonen nicht.

Auch die Barbitursäure wurde unter gleichen Bedingungen durch Einwirkung von Diäthylamin nicht verändert, sie reagierte lediglich unter Salzbildung.

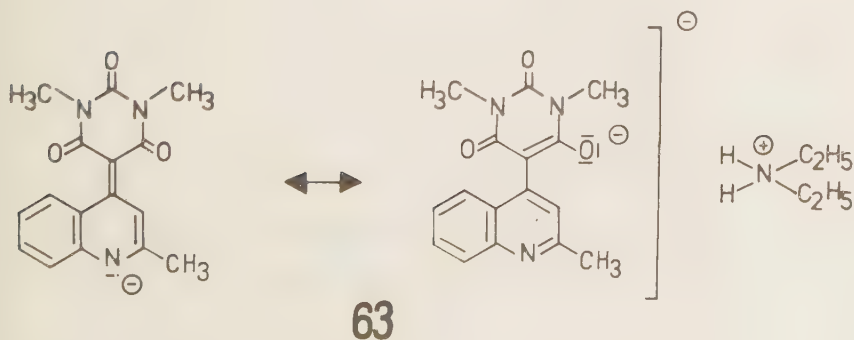
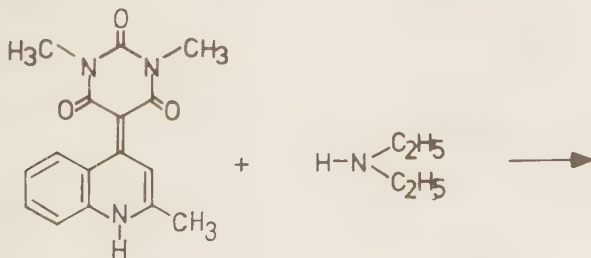
Man könnte daher annehmen, daß sich das Amin an das Merocyanin-System addiert hat, wobei 60 entstanden sein müßte. Denn an zahlreichen Beispielen ist gezeigt worden, daß Ammoniak und Amine mit ungesättigten Ketonen unter Bildung gesättigter β-Aminoketone reagieren können: ⁴⁰⁾

39) I.M. Lockhardt, E.M. Tauner: J. chem. Soc. (London) 1965, S. 3610

40) M. Kohn: Mh. Chem. 28, 423 (1907)



Das Massenspektrum lieferte eine eindeutige Aussage über die Struktur dieser Verbindung. Denn anstelle eines erwarteten Moleküllonenpeaks von $\text{M}^+ = 356$ wird dieser Peak bei m/e 282 registriert. Diese Masse paßt zu einem unter Verlust eines Protons aus der Chinolinylyliden-Verbindung entstandenen Anion. Das dazugehörige Kation bildet das Diäthylammonium-Ion. Die Chinolinylyliden-Verbindung hat demnach mit der Base Diäthylamin unter Salzbildung reagiert:



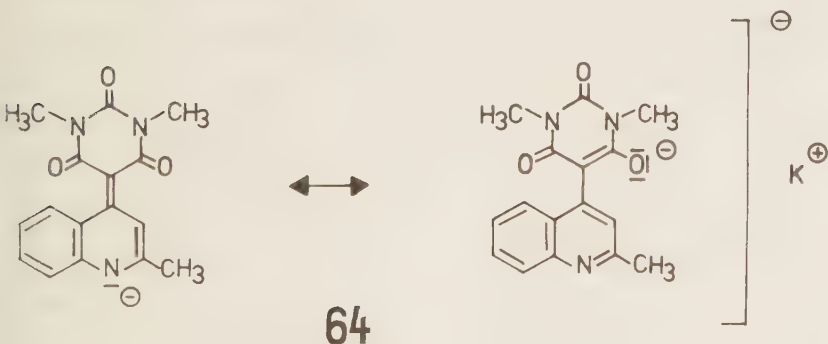
Mit diesem Befund stimmen dann sowohl die für die errechnete Summenformel $C_{19} H_{24} N_4 O_3$ gefundenen Werte der Elementaranalysen als auch das Verhalten gegenüber protischen Lösungsmitteln überein.

Analoge Reaktionsprodukte konnte ich durch Umsetzung von **26** bzw. **34** mit Diäthylamin erhalten. Auch hier entstanden farblose Substanzen mit vergleichbaren Eigenschaften.

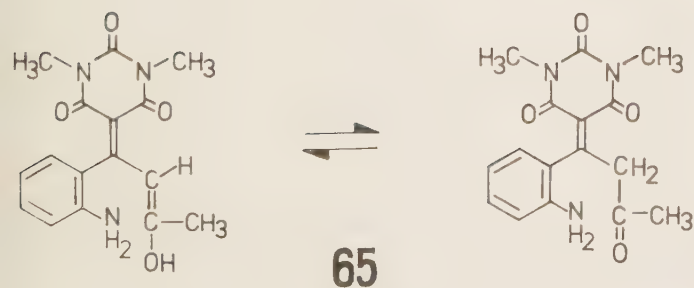
Ein Vergleich der UV-Spektren der Yliden-Amin-Salze und der Chinolinyliden-Verbindungen bestätigte meine Vorstellungen vom Salzcharakter der Verbindungen. Erwartungsgemäß stimmt der Kurvenverlauf der in Eisessig gemessenen Spektren von **63** und **27** völlig überein, da bei Verwendung dieses Lösungsmittels das Chinolinyliden-Derivat als schwächere Säure in Freiheit gesetzt wird. Um ein Spektrum des Salzes zu erhalten, löste ich die Substanz in Wasser unter Zusatz von Diäthylamin. Auf diese Weise erhielt ich eine farblose Meßlösung. Die wenig ausgeprägte Absorptionskurve von **63** zeigt ein Maximum bei 265 nm. Das IR-Spektrum zeigt im Bereich von 2500 cm^{-1} die für sekundäre Ammoniumionen charakteristischen N-H-Valenzschwingungen und ähnelt ansonsten der entsprechenden Chinolinyliden-Verbindung, was sich u.a. in der gleichen Lage der Barbitursäure-Carbonyl-Lactambanden zeigt. Das in Trifluoressigsäure gemessene NMR-Spektrum zeigt für das Anion erwartungsgemäß die Protonensignale an den gleichen Stellen wie bei dem Chinolinyliden-Derivat; z.B. lassen sich im Spektrum von **63** Methylsignale bei 3,1 ppm (CH_3 am C-2) und 3,66 ppm (N-CH_3), aromatische Protonen bei 8,0 - 8,2 ppm beobachten. Das Diäthylammonium-Ion wird durch die Äthylgruppen-Signale bei

5 ppm (t, 3 H) und 3,35 ppm (qu, 2 H) angezeigt.

zu prüfen, wie sich die Yliden-Verbindungen im stark basischen Milieu verhalten, wurde **27** in wäßriger Kalilauge rück-
 eßend zum Sieden erhitzt, wobei eine farblose Lösung ent-
 . Unter diesen drastischen Bedingungen könnte das Molekül
 eder wie bei der Amin-Einwirkung unter Salzbildung reagie-
 oder sich wie bei Chromon-Derivaten durch Ringöffnung ver-
 ern:



bzw.



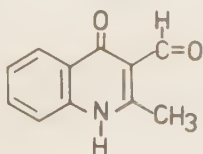
Eine Spaltung des Barbitursäureringes war - wie entsprechenden Versuche mit 1,3-Dimethyl-barbitursäure bzw. mit Benzyliden-barbitursäure zeigten - nicht zu erwarten. Trotz dieser drastischen Reaktionsbedingungen wurde 27 durch die Einwirkung von Alkalilauge nicht verändert, denn nach dem Ansäuern wurde die Ausgangsverbindung zurückgewonnen.

Als Ergebnis meiner Hydrolyseversuche läßt sich also sagen, daß sich die Chinolinylliden-Derivate gegenüber nucleophilen Angriffen als sehr stabil erwiesen haben und unter den von mir gewählten Bedingungen eine Ringöffnung nicht festzustellen war.

3. Umsetzungen von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd mit nucleophilen Reagentien

3.1. Darstellung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd

Die Reimer-Tiemann'sche Phenol-Formylierung ⁴¹⁾, d.h. die Bildung von Aldehyden mit Chloroform in alkalischer Lösung, ließ sich auch bei 4-Chinolonen durchführen. ⁴²⁾ 2-Methyl-chinolon reagierte nach diesem Verfahren zu einer gelben kristallinen Verbindung, in deren IR-Spektrum neben der Chinolon-Bande bei 1638 cm^{-1} eine weitere Carbonylbande bei 1685 cm^{-1} auftritt. Das in CF_3COOH gemessene NMR-Spektrum zeigt neben den Protonen für den Chinolinring und die Methylgruppe ein Singulett bei $12,7\text{ ppm}$, das einem aldehydischen Proton zugeordnet werden kann. Da bisher niemals beobachtet wurde, daß bei der Reimer-Tiemann-Reaktion die Formylgruppe eine andere als die o- oder p-Stellung zur Hydroxylgruppe eingenommen hätte, und im vorliegenden Fall die p-Stellung durch den Chinolin-Stickstoff eingenommen wird, kann das Reaktionsprodukt als 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd formuliert werden:



66

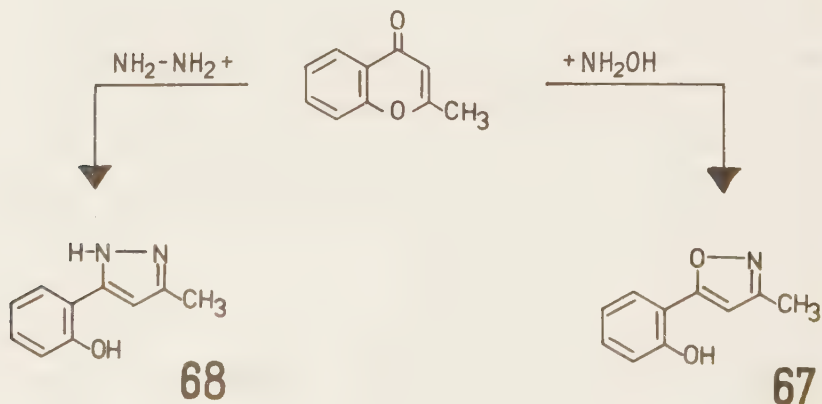
41) K. Reimer, F. Tiemann: Ber. dtsch. chem. Ges. 9, 824 (1876)

42) M. Conrad, L. Limpach: Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1972
(1888)

Meine Untersuchungen hatten das Ziel, das Reaktionsverhalten dieses Aldehyds gegenüber stickstoffhaltigen, nucleophilen Reagentien und gegenüber aktiven Methylenverbindungen zu beobachten.

3.2. Umsetzungen von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin

Wie erwähnt (S. 15), läßt sich die Carbonylgruppe von 4-Chinolonen mit den üblichen Carbonylreagentien nicht umsetzen, da die elektrophilen Eigenschaften des Carbonyl-Kohlenstoffs durch den vinylogon Säureamidcharakter geschwächt werden. Dieses Verhalten stimmt mit dem der Chromone überein, die sich mit Hydroxylamin bzw. Hydrazin unter Ringöffnung in 2-Stellung zu Isoxazolen ⁴³⁾ bzw. zu o-Hydroxyphenyl-substituierten Pyrazolen ⁴⁴⁾ umsetzen:

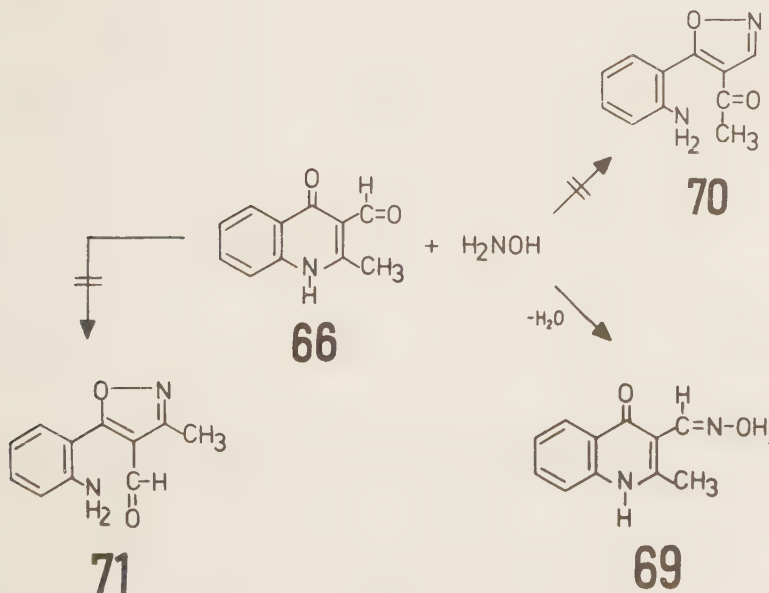


43) R.B. Shenoi, R.C. Shah, T.S. Wheeler: J. chem. Soc. (London) 1940, S. 247

44) E. Königs, J. Freund: Chem. Ber. 80, 143 (1947)

4-Chinolone reagierten jedoch, wie ich fand, mit diesen Reagentien nicht. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von mir in Kapitel 2.4. beschriebenen Verhalten von 2-Methyl-chinolone-(4) gegenüber Diäthylamin überein. Deshalb sollte man auch für die Reaktionen des Chinolonaldehyds mit Hydroxylamin bzw. Phenylhydrazin einen nucleophilen Angriff in 2-Stellung mit nachfolgender Ringöffnung ausschließen können.

Beim Umsetzen von **66** mit Hydroxylamin entstand eine farblose Verbindung, für die sich mit Hilfe des Massenspektrums ($M^+ = 202$) und der Elementaranalysen die Summenformel $C_{10}H_{10}N_2O_2$ aufstellen ließ. Dieser Summenformel nach ist entweder das Aldehydoxim **69** entstanden oder - weniger wahrscheinlich - unter Ringaufspaltung die Isoxazole **70** bzw. **71** :



Eine Unterscheidung zwischen dem Oxim **69** und den Isoxazolen **70** bzw. **71** ist mit Hilfe der UV-, IR- und NMR-Spektren möglich.

Das UV-Spektrum der Verbindung zeigt einen Kurvenverlauf (Maxima bei 260, 269 und 320 nm) der dem Spektrum der Ausgangsverbindung sehr ähnelt (Maxima bei 265 und 310 nm).

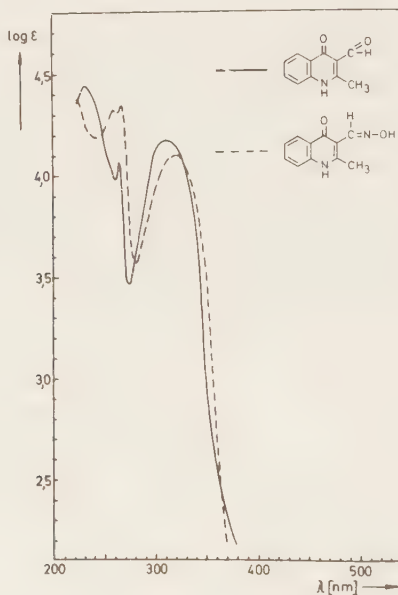


Abb. 9: UV-Spektren der Verbindungen **66** und **69** in Methanol

Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande des Aldehyds verschwunden, während die C=O-Absorption des Chinolons wie bei der Ausgangsverbindung bei 1638 cm^{-1} erscheint. Diese Aussagen sprechen eindeutig gegen eine Formulierung als Isoxazol, zumal außerdem die für ein primäres Amin typischen N-H-Valenzschwingungen im Bereich von $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ nicht zu beobachten sind.

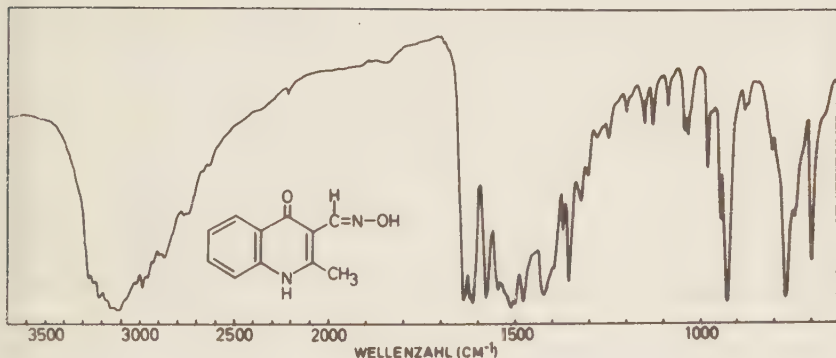


Abb 10: IR-Spektrum der Verbindung 69

Auch das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum paßt zur Struktur des Oxims 69 : die Methylgruppe des Chinolons und das Methin-Proton des Oxims erscheinen jeweils als Singulett bei 2,67 bzw. 8,48 ppm. Die Signale für die aromatischen Protonen mit Ausnahme des H-Atoms am C-5 treten bei 7,1 - 7,7 ppm auf. Das C-5-Proton wird wie stets als Doppeldoublett bei 8,12 ppm aufgezeichnet. Ferner zeigt das Spektrum bei relativ tiefem Feld zwei Signale für je ein mit D₂O austauschbares Proton (OH-Gruppe des Oxims bei 10,8 ppm, N-H-Gruppe des Chinolons bei 11,8 ppm).

Damit ist die Struktur des aus 66 und Hydroxylamin hergestellten Produktes eindeutig als Oxim gekennzeichnet.

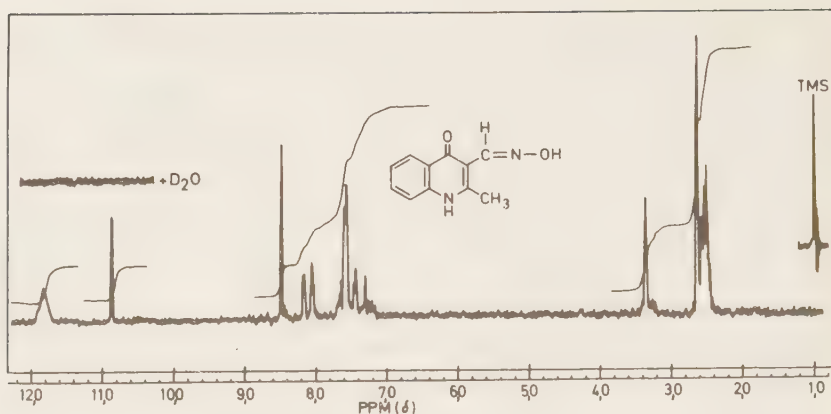
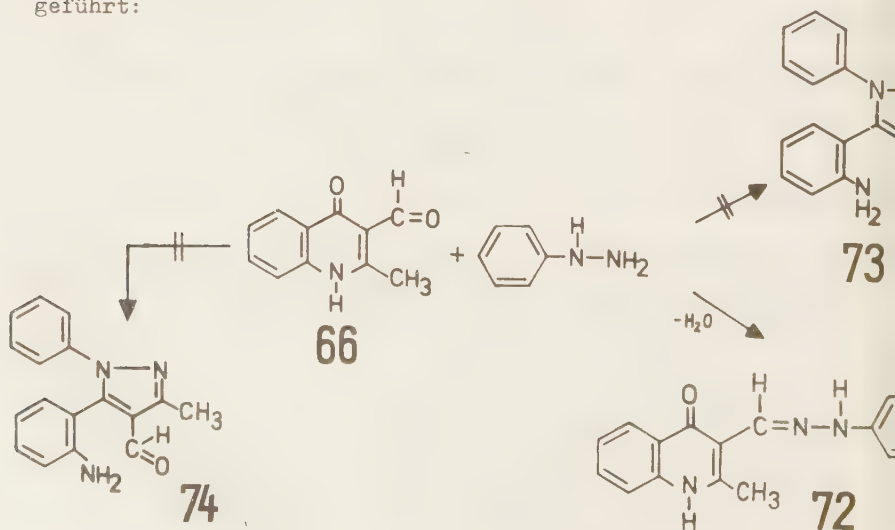
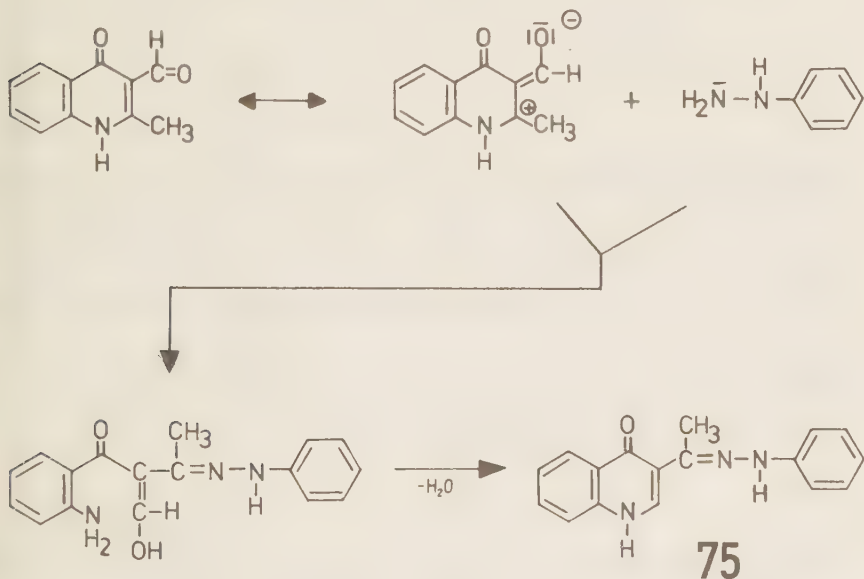


Abb. 11: NMR-Spektrum der Verbindung 69 in DMSO

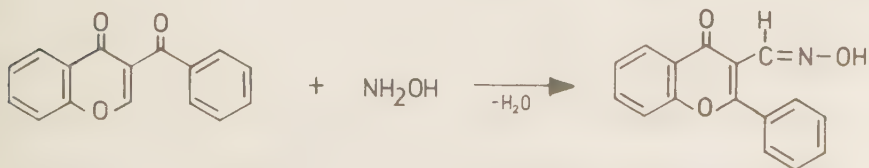
Ein analoges Ergebnis bringt die Reaktion von 66 mit Phenylhydrazin. Auch hier können an Hand der Spektren die mit der Summenformel übereinstimmenden Pyrazol-Strukturen ausgeschlossen werden. Die Umsetzung hat zur Bildung eines Phenylhydrazons geführt:



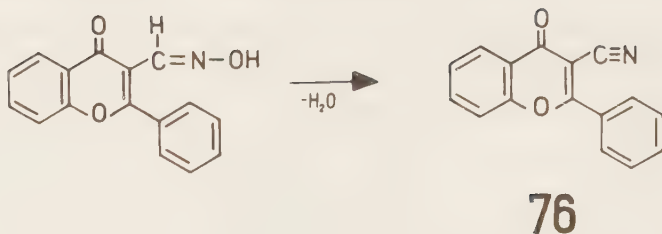
Für die Entstehung eines isomeren Oxims bzw. Phenylhydrazons ist jedoch auch ein Reaktionsweg denkbar, der über eine intermediäre Öffnung des Chinolonringes verläuft:



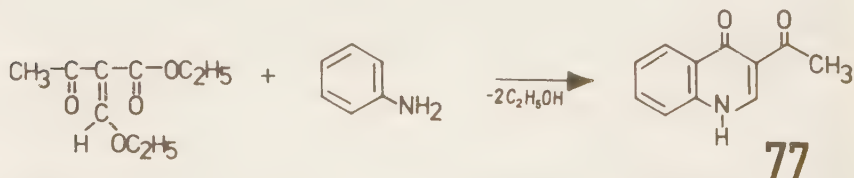
Einen derartigen Reaktionsverlauf nehmen Eiden und Haverland für die Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit Hydroxylamin an, bei der 3-Cyan-flavon entstanden ist: 45)



45) F. Eiden, H. Haverland: Naturwissenschaften 52, 513 (1965)



Eine Unterscheidung der beiden isomeren Formen **72** und **75** sollte aber mit Hilfe des in Trifluoressigsäure gemessenen NMR-Spektrums des Reaktionsproduktes aus **66** und Phenylhydrazin möglich sein, da beide Verbindungen eine unterschiedliche Lage des Methylgruppen-Signals zeigen sollten. Zu Vergleichszwecken stellte ich deshalb aus Anilin und Äthoxymethylenacetessigester in 2-Stellung unsubstituiertes 3-Acetyl-chinolon-(4) her:

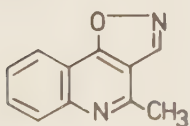


Das NMR-Spektrum (CF_3COOH) dieser Verbindung zeigt für die Methylgruppe ein Signal bei 2,88 ppm. Im Vergleich hierzu liegt das Singulett der CH_3 -Gruppe im Spektrum des Reaktionsproduktes wie stets bei 2-Methyl-chinolonen bei 3,0 ppm. Außerdem tritt bei diesem Spektrum neben dem Doppeldublett des C-5-Protons (8,65 ppm) ein Signal für ein Wasserstoffatom auf, das einer Methingruppe zugeordnet werden muß, während ein Signal für ein am C-2 des Chinolonringes sitzendes Proton nicht zu finden ist. Denn ein solches Proton erscheint stets bei tiefe-

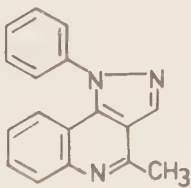
rem Feld als das Doppeldublett des H-Atoms am C-5, wie den in CF_3COOH aufgenommenen NMR-Spektren der von mir untersuchten 2-unsubstituierten 4-Chinolone zu entnehmen ist.

Diese Ergebnisse sprechen für die Formulierung 72 . Somit ist das Verhalten des Chinolon-Aldehyds gegenüber Carbonylreagentien eindeutig geklärt, ein nucleophiler Angriff auf die 2-Stellung mit Ringöffnung kann ausgeschlossen werden.

Versuche, aus dem Oxim bzw. dem Phenylhydrazon durch Ringschluß unter Wasseraustritt dennoch ein nach 78 bzw. 79 zu formulierendes Isoxazol oder Pyrazol zu erhalten, gelangen trotz mehrfach variierten Reaktionsbedingungen nicht.



78



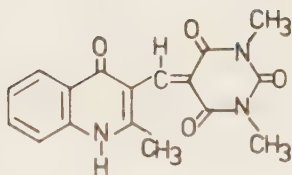
79

3.3. Umsetzung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd mit 1,3-Dimethyl-barbitursäure

Weiterhin untersuchte ich das Verhalten von 66 gegenüber CH-aciden Verbindungen. Als Angriffspunkte dieser Reagentien konnten die Carbonylgruppe des Chinolons in 4-Stellung und die Formylgruppe in 3-Stellung dienen, wobei Verbindungen mit folgenden Strukturformeln entstehen könnten:



80

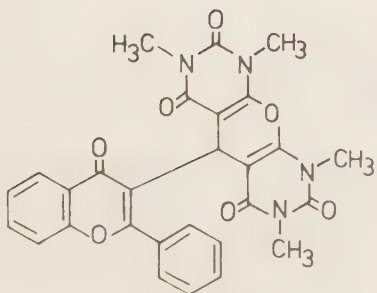
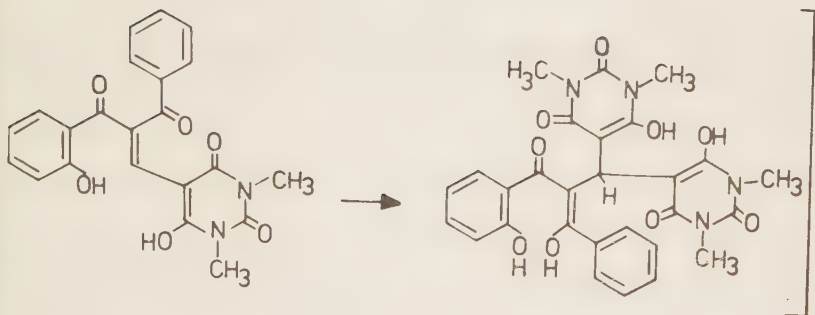
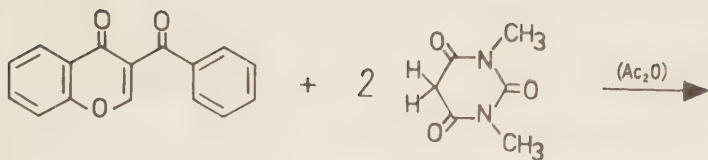


81

Aus Untersuchungen von Eiden, Fenner und Schikorr ^{46), 47)} über das Verhalten von 3-Acyl-chromonen bei der Umsetzung mit aktiven Methylen-Verbindungen in Acetanhydrid / Eisessig ist jedoch bekannt, daß dabei über eine mit intermediärer Ringöffnung verbundene intramolekulare Umlagerung u.a. farblose Chromonyl-bis-barbitursäure-Derivate entstehen:

46) F. Eiden, H. Fenner: Chem. Ber. 101, 2894 (1968)

47) F. Eiden, W. Schikorr: Arch. Pharmaz. 305, 187 (1972)

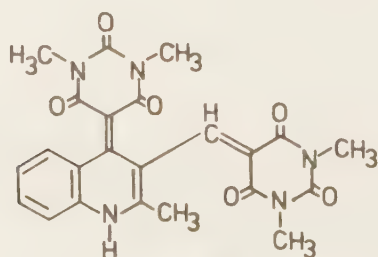


82

Wenn auch für die analoge Umsetzung von **66** mit 1,3-Dimethylbarbitursäure nach den bisherigen Erfahrungen eine Ringöffnung ausscheiden sollte, so könnte dennoch ein Molekül Chinolon mit zwei Molekülen Barbitursäure reagieren.

Als Reaktionsprodukt konnte ich eine orange-farbene, kristalline Verbindung isolieren, die auf Grund ihrer Farbigkeit aber eine andere Struktur haben sollte als die von Eiden und Mitarbeitern beschriebenen farblosen Chromon-Derivate.

Mit Hilfe des Massenspektrums ($M^+ = 463$) und der Elementaranalysen ermittelte ich für die neue Verbindung die Summenformel $C_{23} H_{21} N_5 O_6$. Somit hatte ein Äquivalent Chinolon-Aldehyd mit zwei Äquivalenten Barbitursäure unter Austritt von zwei Äquivalenten Wasser reagiert. Da sich dem IR-Spektrum entnehmen läßt, daß sowohl die Carbonylbande des Chinolons als auch die der Formylgruppe verschwunden ist und im Bereich zwischen 1670 und 1770 cm^{-1} nunmehr Barbitursäure-Lactam-Banden erscheinen, läßt sich die Merocyanin-Struktur **83** formulieren. Verbindungen dieser Art sollten nach meinen Erfahrungen mit Chinolinylliden-Verbindungen farbig sein:



83

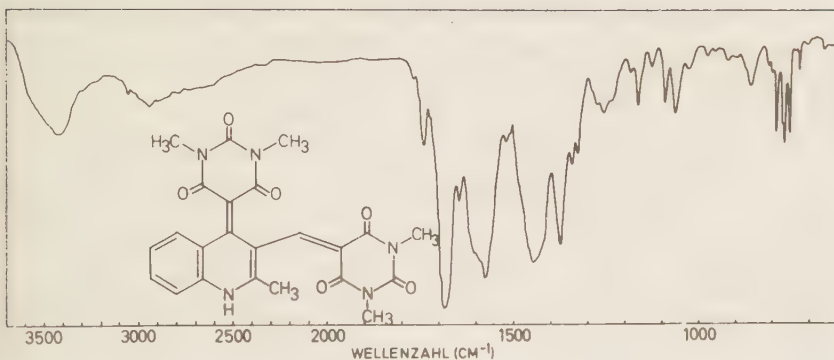


Abb. 12: IR-Spektrum von Verbindung 83

In Übereinstimmung mit dieser Formel gleicht der Absorptionskurvenverlauf des in Methanol aufgenommenen UV-Spektrums dem der Chinolinylyliden-Verbindung 27, wobei das langwelligste Maximum nun mit 435 nm gegenüber 420 nm geringfügig bathochrom verschoben ist. Das in CF_3COOH gemessene NMR-Spektrum zeigt außer einem Multiplett für vier aromatische Protonen (8,04 - 8,34 ppm) das Singulett eines Methin-Protons (8,8 ppm). Bei 3,6 bzw. 3,48 ppm erscheinen zwei Signale für jeweils sechs N-Methyl-Protonen, wobei das bei tieferem Feld sichtbare zum Barbitursäureteil des Chinolinylyliden-Systems gehört. Die Methylgruppe des Chinolons tritt bei 3,0 ppm in Resonanz.

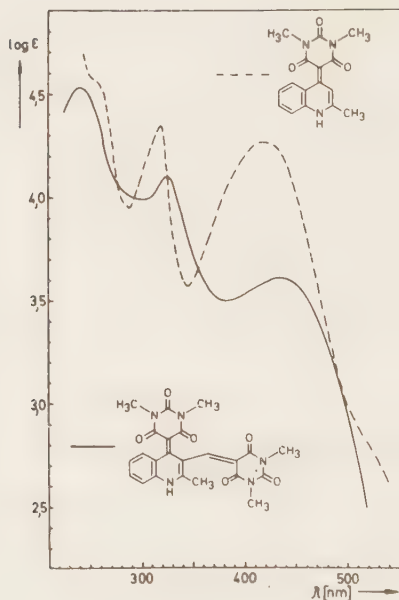


Abb. 13: UV-Spektrum von Verbindung 83 in Methanol

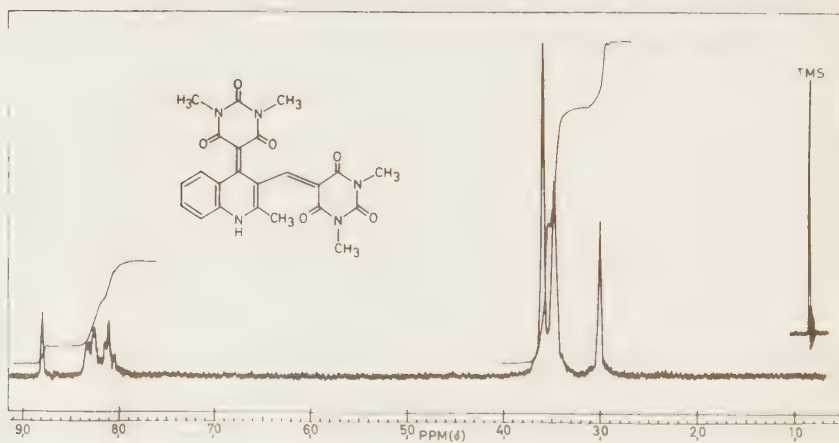
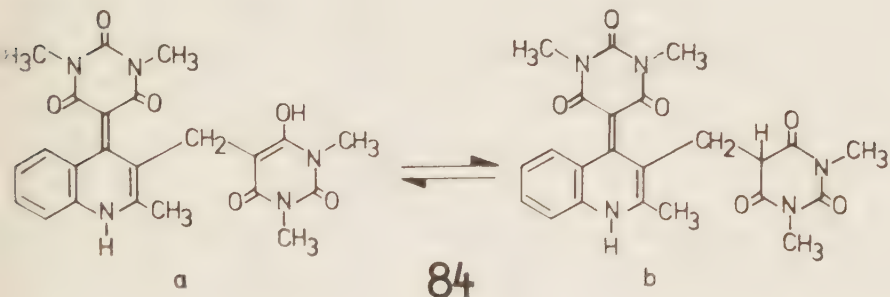


Abb. 14: NMR-Spektrum von Verbindung 83 in CF_3COOH

Einen zusätzlichen Beweis für die Richtigkeit dieser Struktur erhielt ich, indem ich **83** durch Hydrieren in **84** überführte:



Im NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure verschwindet daraufhin das Signal für das Methin-Proton und stattdessen tritt bei 3,92 ppm ein breiteres Signal für eine CH_2 -Gruppe auf. Wenn **84b** vorläge, müßte die Methylengruppe auf Grund ihrer Kopplung mit dem benachbarten Proton am Kohlenstoff-5 der Barbitursäure als Dublett auftreten und dieses Proton müßte bei tieferem Feld als Triplett erscheinen. Da dies nicht der Fall ist, kann man annehmen, daß die Verbindung in Trifluoressigsäure in der Enolform **84a** vorliegt.

5.4. Umsetzung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd mit Dimedon

Des weiteren setzte ich **66** mit Dimedon in Acetanhydrid/Eisessig um. Nach den Erfahrungen, die ich bei der Darstellung der Chinolinylidene gewonnen hatte, sollte eine Reaktion des Dimedons an der Carbonylgruppe des 4-Chinolons nicht stattfinden.

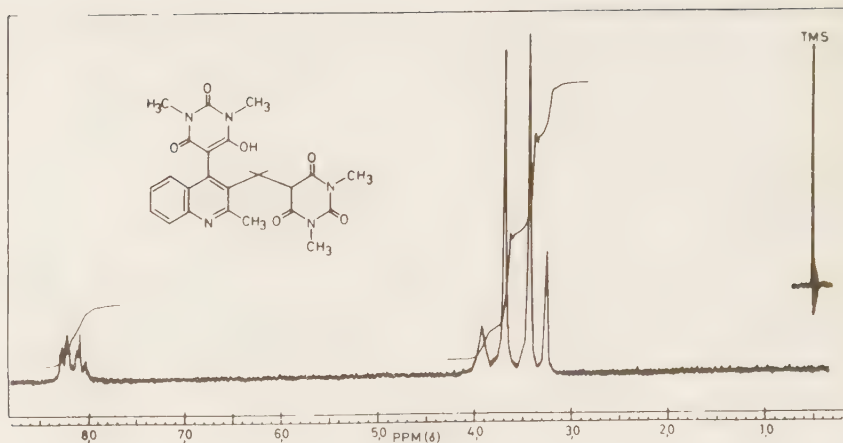
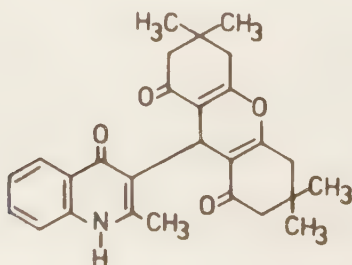


Abb. 15: NMR-Spektrum von Verbindung 84 in CF_3COOH

Die Umsetzung lieferte eine farblose, kristalline Substanz, die - wie eine Molekulargewichtsbestimmung ergab - wiederum durch Reaktion von zwei Äquivalenten Dimedon mit einem Äquivalent Chinolon-Aldehyd unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser entstanden war. Erwartungsgemäß zeigt das IR-Spektrum der Verbindung bei 1640 cm^{-1} die Carbonylbande des Chinolons, während die Aldehyd-Absorptionsbande verschwunden ist. Damit besitzt das Reaktionsprodukt folgende Struktur:



85

Das UV-Spektrum von 85 (in Methanol) zeigt Maxima bei 240 und 322 nm und ähnelt dem Spektrum des 2-Methyl-chinolons. Im IR-Spektrum erscheinen außer der Carbonylbande des Chinolons die Carbonylabsorption des Dimedonrestes bei 1665 cm^{-1} und die C-O-Valenzschwingungsbande für Äther bei 1200 cm^{-1} .

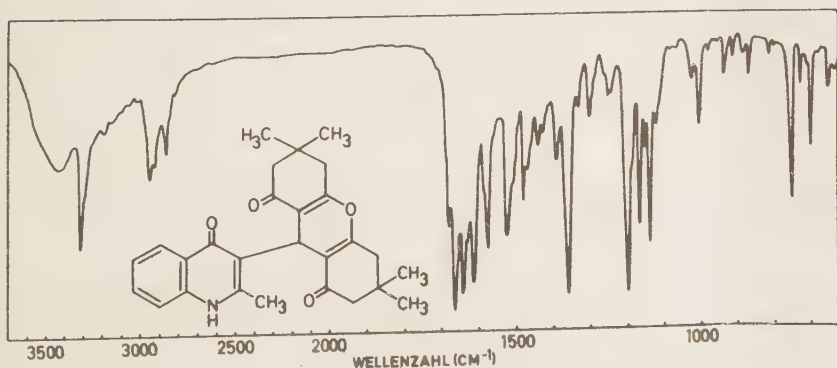
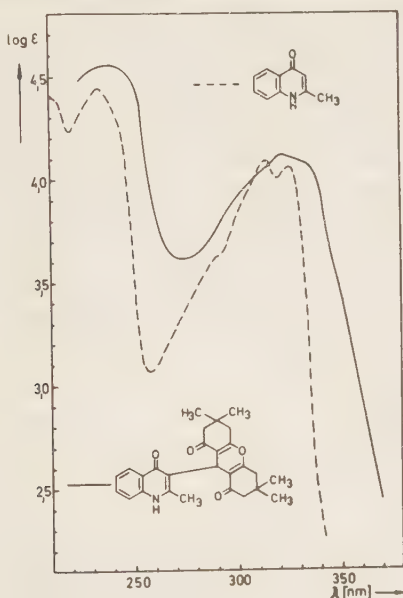


Abb. 16 u. 17: UV- bzw. IR-Spektrum von Verbindung 85

Im NMR-Spektrum in CF_3COOH läßt sich neben dem Multiplett für die aromatischen Protonen bei 2,95 ppm wie üblich die Methylgruppe des Chinolons und ein Singulett bei 3,52 ppm für ein Proton, das zum C-Atom-9 des Octahydro-xanthen-Systems gehört, beobachten. Die Methyl-Protonen in 3- und 6-Stellung des Xanthenringes werden durch zwei Signale für jeweils sechs Wasserstoffe bei 1,08 bzw. 1,22 ppm repräsentiert. Die acht Protonen aus den vier CH_2 -Gruppen, von denen jeweils zwei gleiche Umgebung haben, erscheinen in einem uncharakteristisch aufgespaltenen Multiplett zwischen 2,66 und 2,74 ppm.

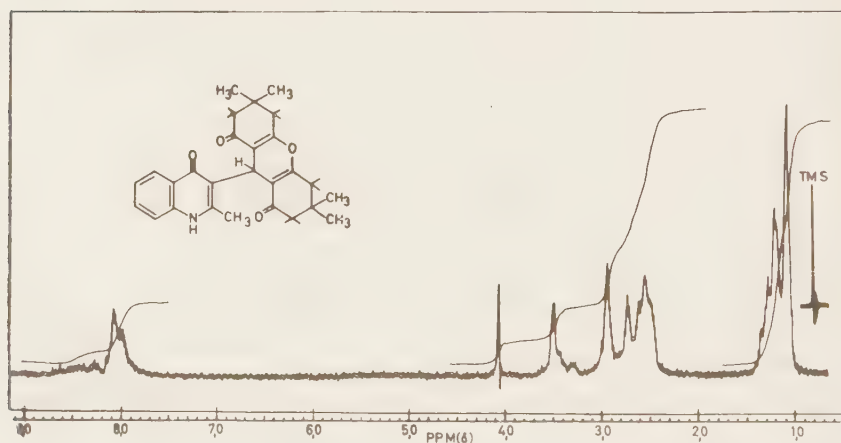
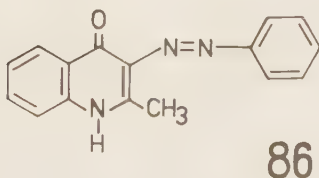


Abb. 18: NMR-Spektrum von Verbindung 85 in CF_3COOH

5. Kupplung von 2-Methyl-chinolon-(4) zum Azofarbstoff und
Reduktion zu 3-Amino-chinolon-(4)

Eine weitere Reaktion der 4-Chinolone beruht auf dem Phenol-
charakter dieser Verbindungen. So wird in der Literatur be-
schrieben 48), 49) , daß 4-Chinolone in der Lage seien, mit
diazotierten Aminen zu Azofarbstoffen zu koppeln. Da solche
Azofarbstoffe interessante Ausgangsstoffe zur Darstellung von
3-Amino-chinolonen sein könnten, untersuchte ich diese Reaktion.

Zu diesem Zwecke setzte ich Phenoldiazoniumchlorid
in alkalischer Lösung mit 2-Methyl-chinolon-(4) um und konnte
in guter Ausbeute einen roten Farbstoff isolieren. Das Massen-
spektrum zeigt einen Molekülionenpeak von $M^+ = 263$ und ent-
spricht damit der erwarteten Struktur:



3) M. Conrad, L. Limpach: Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1970
(1888)

9) S. Berlingozzi: Ann. Chim. applicata 16, 333 (1928)

Diese Formulierung wird auch durch die Spektren gestützt. Der roten Farbe gemäß findet sich im UV-Spektrum in Methanol das langwelligste Maximum bei 470 nm. Im IR-Spektrum (KBr) tritt bei 1638 cm^{-1} die Chinolon-Carbonylbande auf. Das in CF_3COOH gemessene NMR-Spektrum zeigt bei 3,07 ppm die CH_3 -Gruppe des Chinolons und bei 7,38 ppm ein Multiplett für die fünf aromatischen Protonen der Azophenylgruppe. Weiterhin sind die Signale für die aromatischen Protonen des Chinolons zu erkennen.

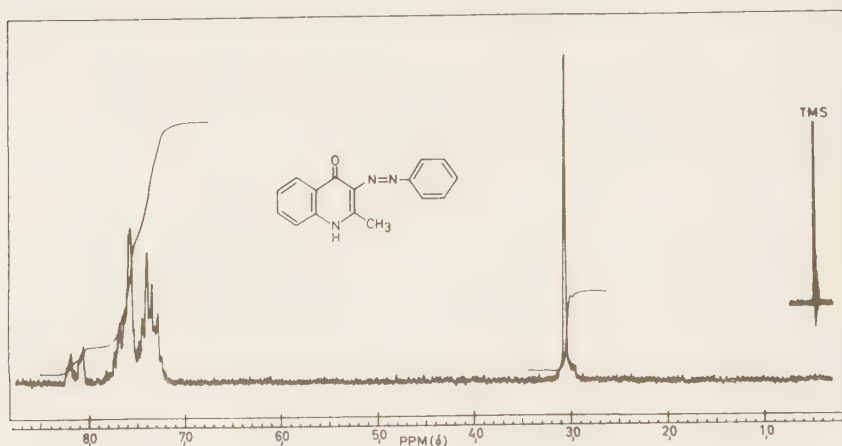
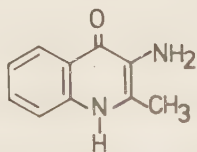


Abb. 19: NMR-Spektrum von Verbindung 86 in CF_3COOH

Ich setzte nun den roten Azofarbstoff mit Hilfe von Natriumdithionit um und erhielt eine farblose, kristalline Verbindung, die den Elementaranalysen und dem Massenspektrum nach als 3-Amino-2-methyl-chinolon-(4) (87) zu formulieren ist. Das IR-Spektrum zeigt nunmehr bei 3400 cm^{-1} die für Amine charakteristische N-H-Valenzschwingungsbande und im NMR-Spektrum (DMSO)

erscheint bei 4,0 ppm ein breites Signal für zwei Protonen, das auf Zugabe von D_2O verschwindet.



87

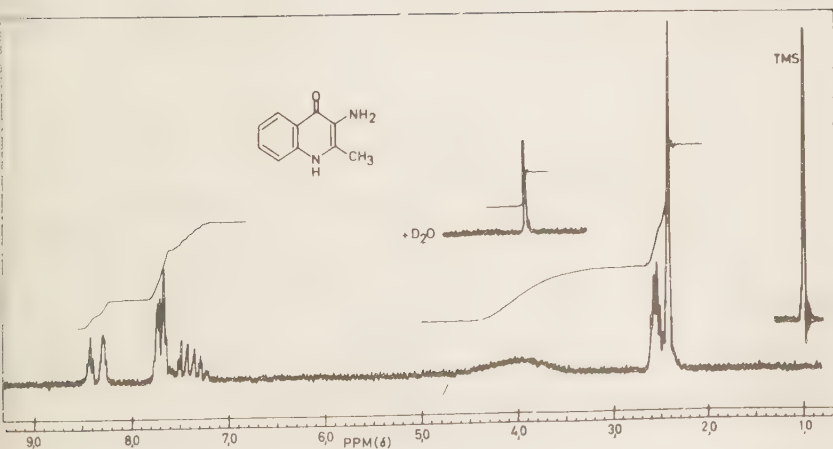
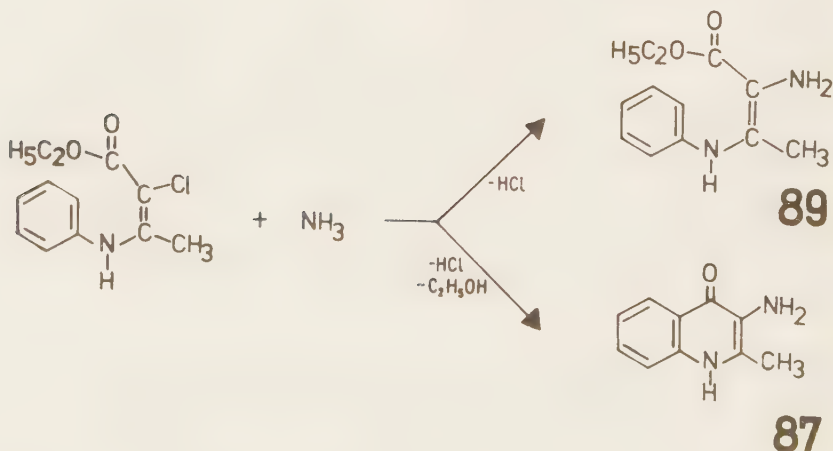
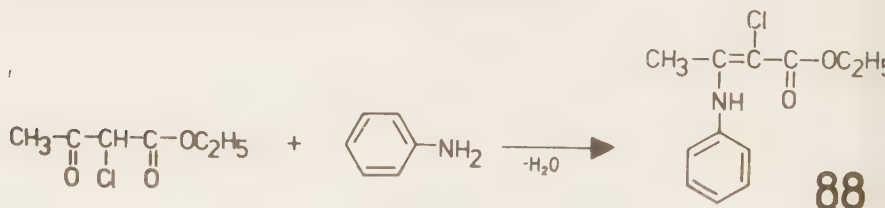


Abb. 20: NMR-Spektrum von Verbindung 87 in DMSO

Der Versuch, **87** auf dem von Böhme und Braun für die Darstellung von 3-Anilino-2-methyl-chinolon-(4) ⁵⁰⁾ beschriebenen Wege herzustellen, blieb ohne Erfolg. Zwar konnte ich den als Zwischenstufe benötigten 1-Chlor-2-anilino-crotonsäureäthylester (**88**) aus Chloracetessigester und Anilin gemäß der Vorschrift synthetisieren, aber die anschließende Umsetzung mit Ammoniak zum 1-Amino-2-anilino-crotonsäureester bzw. unter direkter Cyclisierung verlief ergebnislos:



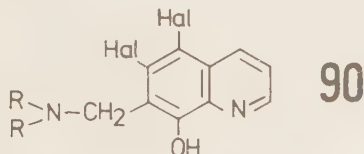
50) H. Böhme, R. Braun: Arch. Pharmaz. 305, 93 (1972)

4. Darstellungen und Umsetzungen von 2-Methyl-chinolon-Mannich- Basen

4.1. Reaktion von 2-Methyl-chinolon-(4) mit Formaldehyd und sekundären Aminen

Da, wie berichtet, Chinoline mit Hydroxylgruppen am Benzolring
sich bei chemischen Reaktionen häufig wie Phenole verhalten,
lassen sie sich auch mit sekundären Aminen und Formaldehyd zu
Aminoalkylierungsprodukten umsetzen.

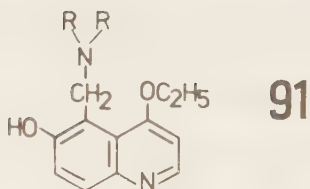
Zahlreiche solcher Verbindungen sind bekannt und einige finden
therapeutische Verwendung, z.B. 90 bei der Behandlung der Amö-
bendysenterie: 51)



Ähnliche Verbindungen mit geringer Toxizität sind durch ihre
physiologische Aktivität als Antihistaminica, Brochodilatoren
oder Antiarthritica bekannt geworden: 52) (91)

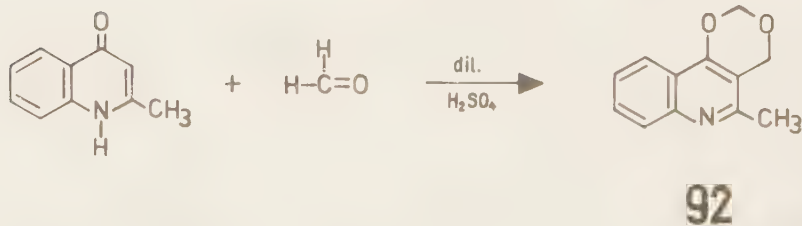
51) Burckhalter: U.S. Pat. 2.681.910 (1954)

52) Geschickter, Rice: U.S. Pat. 2.803.627 (1957)



Meine Untersuchungen sollten einen Beitrag zum Verhalten der 4-Chinolone unter den Bedingungen der Aminoalkylierung liefern.

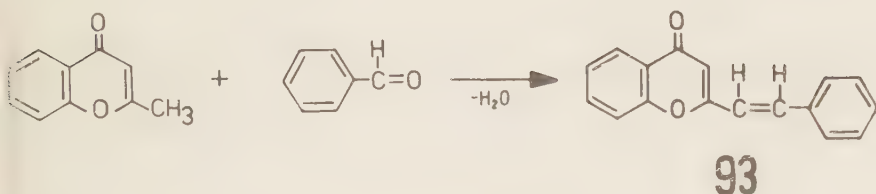
Nach Monti und Cirelli ⁵³⁾ setzt sich 2-Methyl-chinolon mit Formaldehyd unter den Bedingungen der von Borsche und Berkout beschriebenen Modifikation der Lederer-Manasse-Reaktion ⁵⁴⁾ zu einem cyclischen Äther um:



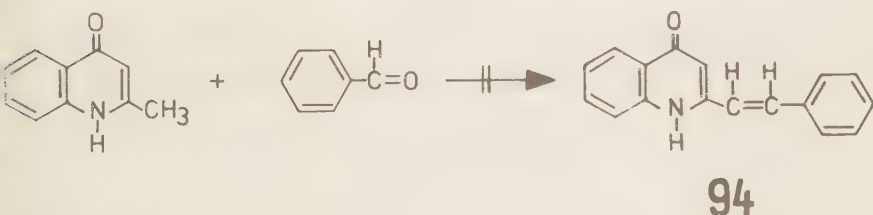
53) V. Monti, L. Cirelli: Gazz. chim. ital. 66, 42 (1936)

54) Bei der nach Lederer und Manasse benannten Reaktion handelt es sich um eine Phenol-Formaldehyd-Polykondensation zu Phenoplasten. Die Carbonylgruppe des Formaldehyds verknüpft durch aldolartige Addition mit den o- bzw. p-ständigen H-Atomen des Phenols die aromatischen Kerne, so daß es zu Verkettung und Vernetzung kommen kann.

Während 2-Methyl-chromon mit Benzaldehyd zum 2-Styryl-Derivat reagiert, ⁵⁵⁾



gelingt eine solche Umsetzung mit 2-Methyl-chinolon-Derivaten den Angaben von Meyer und Maurin nach nicht: ⁵⁶⁾



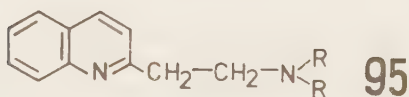
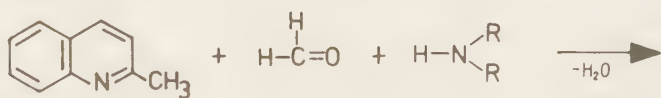
Setzt man 2-Methyl-chinolon-(4) jedoch mit Formaldehyd in Gegenwart sekundärer Amine um, so erhält man Aminoalkylierungsprodukte. Die Struktur dieser Verbindungen war lange Zeit umstritten. Nach einer deutschen Patentschrift ⁵⁷⁾ soll der Angriff der

55) I.M. Heilbronn, H. Barnes, R.A. Morton: J. chem. Soc. (London) 123, 2559 (1923)

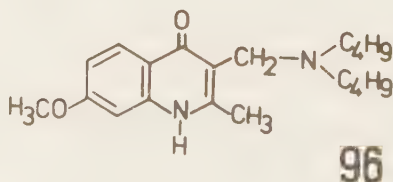
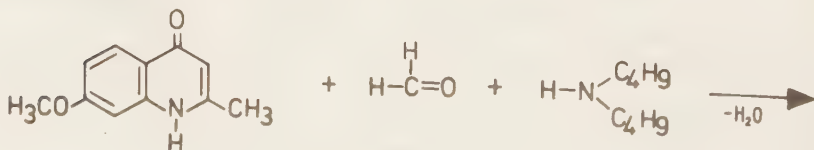
56) A. Meyer, M. Maurin: C.R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. 200, 931 (1935)

57) Ger. pat. 597.907: Födl. 16, 2669 (1941)

Aminomethylgruppe an der CH_3 -Gruppe in 2-Stellung stattfinden, analog der Umsetzung von 2-Methyl-chinolin zu 2- β -Aminoäthyl-chinolin: 58)



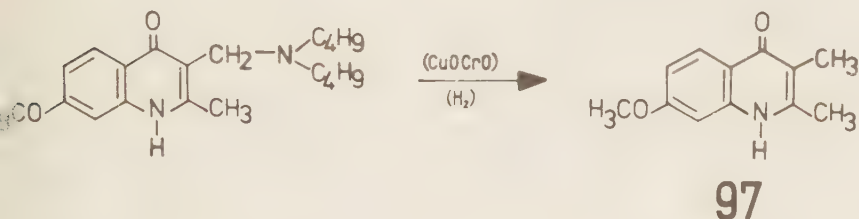
Price und Jackson 59) fanden jedoch, daß die Aminomethylgruppe in 3-Stellung von 2-Methyl-chinolin-Derivaten eintritt, ohne daß die Methylgruppe in 2-Stellung angegriffen wird:



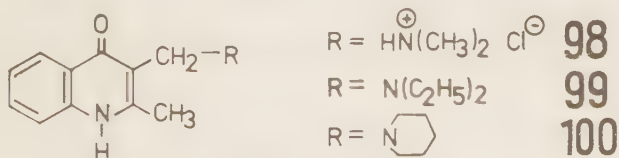
58) H.F. Tseou: Bull. Soc. chim. France 2, 96 u. 103 (1935)

59) C.C. Price, W.G. Jackson: J. Amer. chem. Soc. 68, 1282 (1946)

Der Beweis für die angegebene Struktur konnten die amerikanischen Autoren durch Hydrogenolyse ihres Produktes liefern, wobei in 3-Stellung eine neue Methylgruppe im Molekül auftrat:



Es gelang mir, nach zwei unterschiedlichen Verfahren (60), (61) folgende Mannich-Verbindungen herzustellen:



Mit Hilfe der Kernresonanzspektren (CF_3COOH) der Reaktionsprodukte konnte ich feststellen, daß in allen Fällen das Signal für die Methylgruppe in 2-Stellung erhalten blieb, während das in dem Spektrum der Ausgangsverbindung auftretende Singulett

-
-) U. Schmidt, Dissertation, Berlin 1970
) T.N. Ghosh, A.K. Kundu, A.R. Chaudhuri: J. Indian chem. Soc. 29, 368 (1952)

für das Proton in 3-Stellung verschwunden war. Hinzugekommen ist dafür im Spektrum von **99** bei 4,7 ppm ein Dublett für zwei Protonen, das der Methylengruppe am C-Atom-3 zugeordnet werden muß

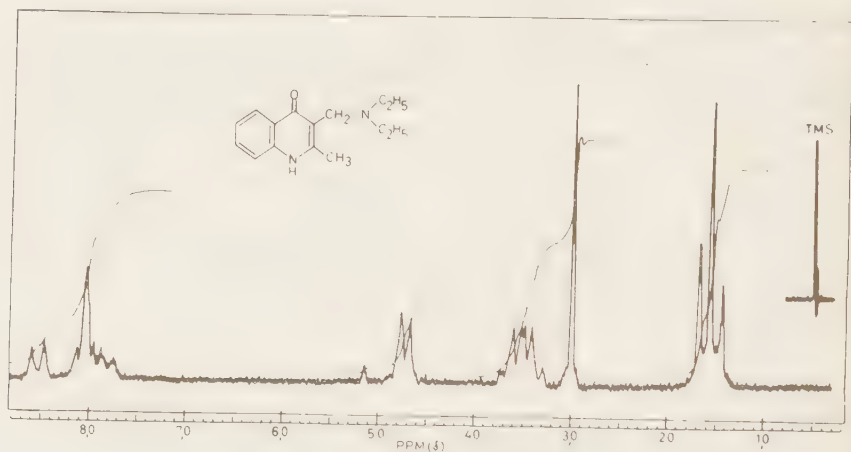


Abb. 21: NMR-Spektrum von Verbindung **99** in CF₃COOH

Das IR-Spektrum von **99** in KBr zeigt außer der Carbonylgruppe des Chinolons bei 1640 cm⁻¹ die N-H-Valenzschwingung der tertiären Aminogruppe bei etwa 3400 cm⁻¹.

Das UV-Spektrum (CH₃OH) gleicht erwartungsgemäß dem des 2-Methyl-chinolons und weist bei 240, 320 und 345 nm Maxima auf.

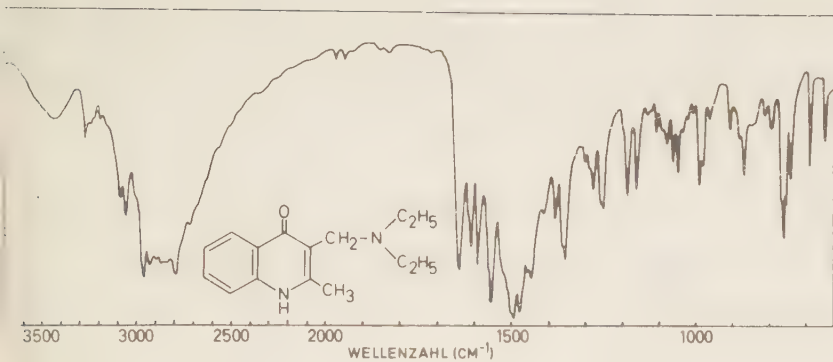


Abb. 22: IR-Spektrum von Verbindung 99

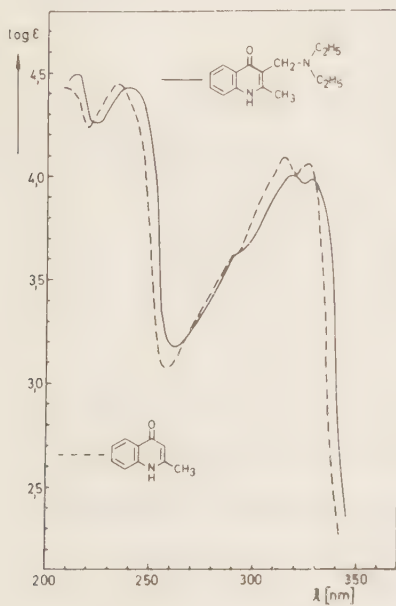
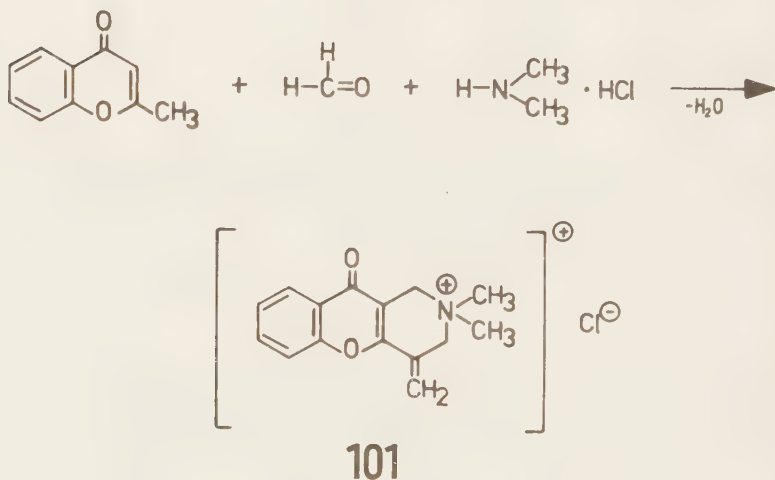
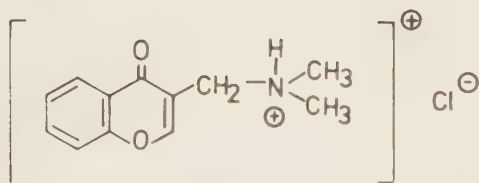
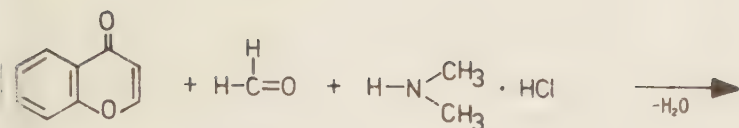


Abb. 23: UV-Spektrum von Verbindung 99 in Methanol

Somit ist, den Angaben von Price und Jackson entsprechend, die 3-Stellung des Chinolons aminoalkyliert worden. Die 2-Methyl-chinolone zeigen demnach bei der Mannich-Reaktion ein anderes Verhalten als die 2-Methyl-chromone. Wie Schmidt ⁶⁰⁾ zeigen konnte, entsteht bei der Umsetzung von 2-Methyl-chromon mit Formaldehyd und Dimethylamin-Hydrochlorid eine Verbindung, die als 1H,3H-2-Aza-4-methylen-xanthon-dimethylammoniumchlorid zu bezeichnen ist:



2-Methyl-chinolone-(4) verhält sich also bei der Umsetzung mit Formaldehyd und sekundären Aminen wie das unsubstituierte Chromon, das unter entsprechenden Bedingungen ebenfalls in 3-Stellung substituiert wird:

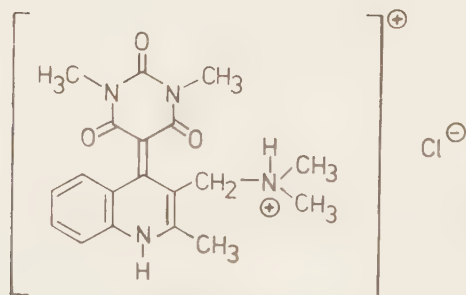
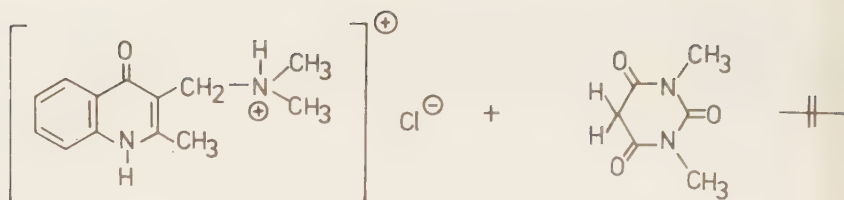


102

2. Umsetzungen von 4-Chinolon-Mannich-Basen mit CH-aciden Verbindungen

Ich versuchte nun, durch Umsetzung der 3-Aminomethyl-chinolone mit aktiven Methylenverbindungen neuartige Chinolon-Derivate herzustellen.

Zu diesem Zwecke erhitzte ich zunächst 3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-chinolon-(4)-Hydrochlorid (98) mit 1,3-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid / Eisessig und isolierte eine Farblose, kristalline Verbindung. Die Farblosigkeit dieses Produktes spricht gegen die Struktur einer Chinolinyliden-Verbindung, die in 3-Stellung aminoalkyliert ist, da solche Verbindungen - wie ich aus eigenen Untersuchungen weiß (s. Kap. 2.1) - eine gelbe oder rote Farbe besitzen müßten und die Dimethylaminogruppe keinen Einfluß auf die Lichtabsorption dieser Verbindungen haben sollte:



103

Überhaupt zeigt die Absorptionskurve des UV-Spektrums in Methanol einen gänzlich anderen Verlauf als die der Chinolinylliden-Verbindung 27. Zwei kräftigen Maxima dort bei 320 bzw. 420 nm stehen hier schwach ausgeprägte Maxima bei 302 bzw. 315 nm gegenüber:

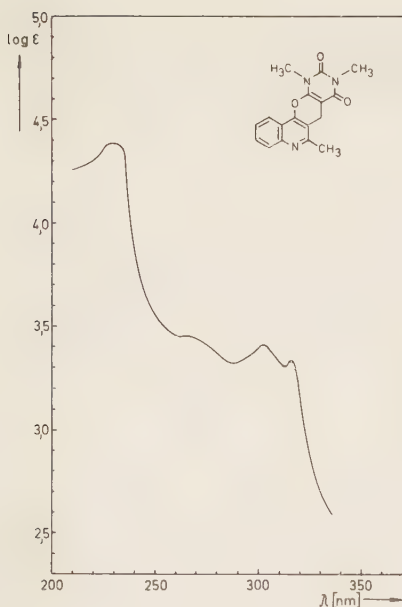
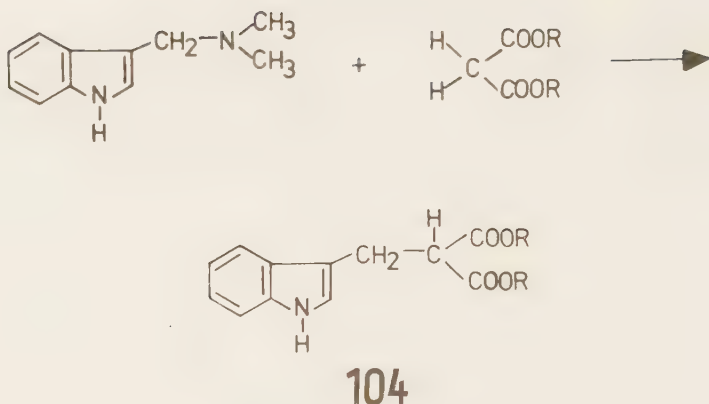


Abb. 24: UV-Spektrum von Verbindung 106 in Methanol

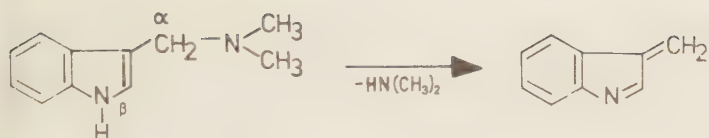
Mit Hilfes des Massenspektrums ($M^+ = 309$) und der Elementaranalysen konnte ich die Summenformel $C_{17} H_{15} N_3 O_3$ aufstellen.

Es ist bekannt, daß Aminomethylverbindungen mit CH-aciden Reagentien unter Abspaltung von Amin reagieren können: ⁶²⁾

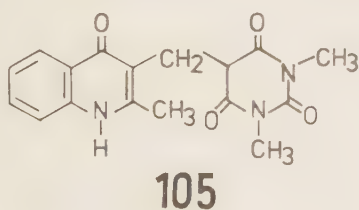
62) H.R. Snyder, C.W. Smith, J.M. Steward: J. Amer. chem. Soc. 66, 200 (1944)



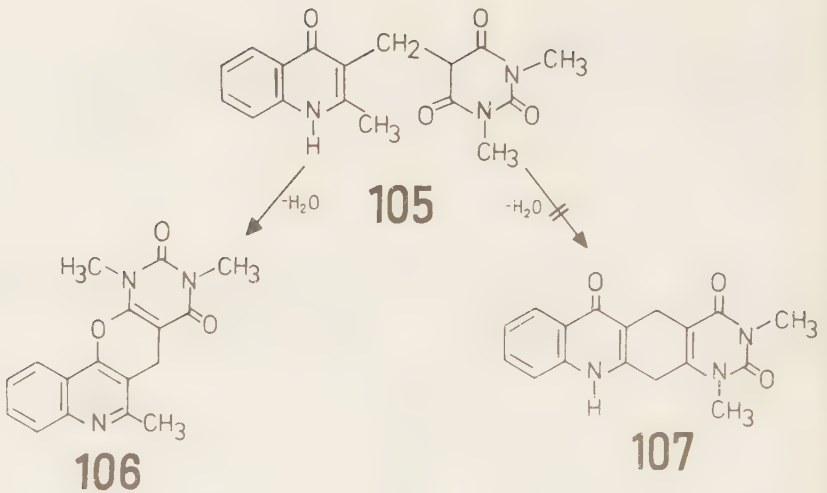
Man kann so durch die Aufeinanderfolge von Aminomethylierung und Reaktion von Mannich-Basen mit aktiven Methylenverbindungen die Verknüpfung von zwei verschiedenen CH-aciden Verbindungen mit einer Methylengruppe erreichen. Man nimmt an, daß nur solche Mannich-Basen eine Kondensation mit methylenaktiven Reagentien eingehen, die in β -Stellung oder vinyloger β -Stellung zum Amin-Stickstoff ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom tragen. Hierdurch wird die Eliminierung von sekundärem Amin ermöglicht unter Ausbildung eines ungesättigten Systems. Die Doppelbindung kann nun mit der aktiven Methylenkomponente nach Art einer Michael-Addition weiterreagieren. Man könnte demnach die Kondensation einer Mannich-Base mit einer CH-aciden Verbindung als einen aus Amin-Eliminierung und Michael-Addition bestehenden Zweistufenprozeß auffassen:



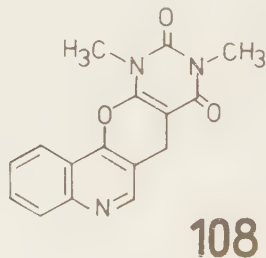
ter diesen Aspekten sollten auch für die Umsetzung von 98
t 1,3-Dimethyl-barbitursäure günstige Bedingungen vorliegen.
s zu erwartende Reaktionsprodukt sollte dann in folgender Wei-
e zu formulieren sein:



s dieser Formel entsprechende Molekulargewicht von 327 unter-
heidet sich von dem gefundenen (309) jedoch um 18, so daß man
ne Wasserabspaltung unter Ringschluß annehmen muß. Für die
rkolpung zu einem Ring sind zwei verschiedene Möglichkeiten
nkbar:



Ein Ringschluß durch Reaktion der Methylgruppe in 2-Stellung des Chinolonrings ist weniger wahrscheinlich, da es bisher nicht gelungen ist, solche Methylgruppen mit Carbonylverbindungen umzusetzen.⁵⁶⁾ Ein Ringschluß unter Bildung des Tetrahydro-pyrimidino-pyrano-chinolins **106** sollte dagegen auch mit einem in 2-Stellung unsubstituierten Chinolon-Derivat gelingen. Tatsächlich konnte ich aus 3-Diäthylamino-chinolon-(4) durch Umsetzung mit 1,3-Dimethyl-barbitursäure eine Verbindung synthetisieren, deren Summenformel zur Struktur **108** paßt:



Auf die Formulierung 106 passen dann auch die IR- und Kernresonanzspektren der neuen Verbindung. Im Vergleich mit dem Salz der Mannich-Base 98 sind nunmehr im IR-Spektrum die Bande eines tertiären Ammoniumsalzes im Bereich von 2700 cm^{-1} und die Carbonylbande des Chinolons verschwunden, dafür treten jetzt zwei neue Carbonyl-Absorptionsbanden bei 1680 und 1710 cm^{-1} auf, die aus dem Barbitursäureteil des Moleküls stammen. Bei 1635 cm^{-1} erscheint die Bande für eine C=C-Doppelbindung, die in Konjugation zu einer Carbonylgruppe steht und bei 1190 cm^{-1} ist die typische C-O-Valenzschwingungsbande für Äther zu finden.

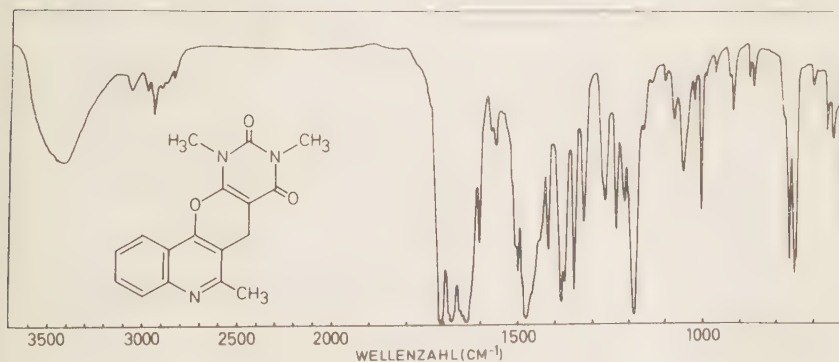


Abb. 25: IR-Spektrum von Verbindung 106

Das NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure zeigt neben dem Multiplett für drei aromatische Protonen bei $8,2\text{ ppm}$ und dem Doppeldublett für das Proton am C-Atom-5 bei $8,45\text{ ppm}$ zwei Singuletts für jeweils drei N-Methyl-Protonen bei $3,6$ bzw. $3,9\text{ ppm}$. Dies spricht für ungleichartige Nachbarn der beiden CH_3 -

Gruppen, wobei man annehmen muß, daß diejenige, die zwischen den beiden Carbonylgruppen sitzt, zu etwas höherem Feld verschoben ist. ³²⁾ Das Signal für die Methylgruppe des Chinolons erscheint bei 3,05 ppm, während die CH₂-Gruppe als Singulett bei 4,05 ppm in Resonanz tritt.

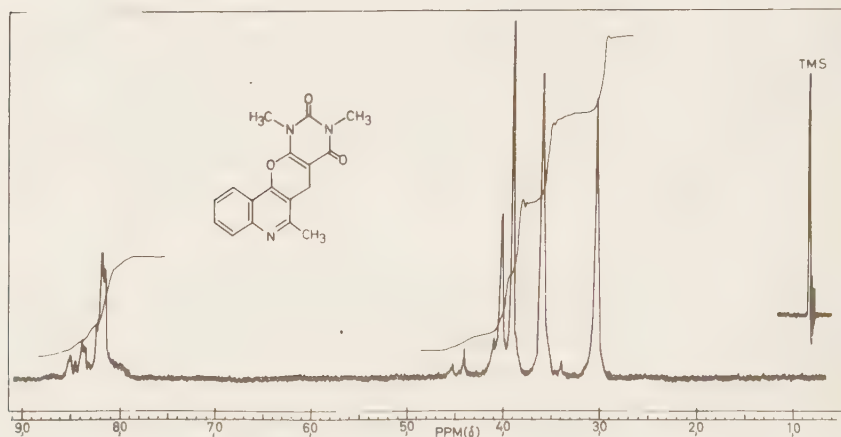
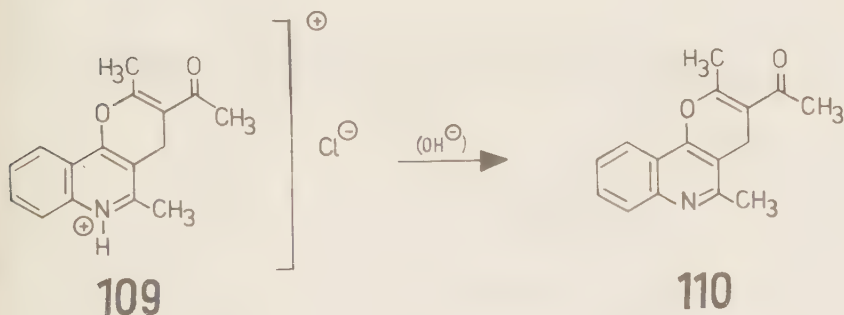


Abb. 26: NMR-Spektrum von Verbindung 106 in CF₃COOH

Um die Vorstellung zu stützen, daß das Mannich-Derivat und die methylenaktive Komponente unter Amin-Eliminierung und nachfolgender Cyclisierung unter Wasseraustritt reagiert haben, setzte ich aminoalkylierte Chinolone mit anderen Amin-Bestandteilen ein. Wie erwartet erhielt ich bei der Reaktion von 2-Methyl-3-diäthylaminomethyl-chinolon-(4) (99) sowie von 2-Methyl-3-piperidinomethyl-chinolon-(4) (100) mit 1,3-Dimethyl-barbitursäure jeweils die gleiche Verbindung 106 , die ich schon bei Verwendung des Salzes der Mannich-Base 98 erhalten hatte. Ein Vergleich der IR-Spektren bewies die Identität.

Um herauszufinden, ob die hier beobachtete Reaktion sich auch auf andere CH-acide Verbindungen ausdehnen läßt, setzte ich

98 mit Acetylaceton um. Das isolierte Produkt hat, wie die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung ergaben, die Summenformel $C_{16} H_{16} N O_2 Cl$ und ist demnach folgendermaßen zu formulieren: 109



Durch Einwirkung von Alkalilauge ließ sich aus dem Salz 109 die entsprechende Base 110 in Freiheit setzen, die wiederum mit dem aus 99 und Acetylaceton gewonnenen Produkt identisch ist. Auch hier zeigt das NMR-Spektrum (CF_3COOH) die aromatischen Protonen bei 8,1 bzw. 8,5 ppm, die Methylengruppe des Pyranrings bei 3,94 ppm und die Chinolon-Methylgruppe bei 3,0 ppm. Ein schwach aufgespaltenes Singulett bei 2,68 ppm für sechs Protonen ist den beiden Methylgruppen aus dem Acetylacetonrest zuzuordnen. Im IR-Spektrum sieht man bei 1695 cm^{-1} die Carbonylbande der Acetylgruppe und bei 1200 cm^{-1} die für ether charakteristische C-O-Valenzschwingungsbande.

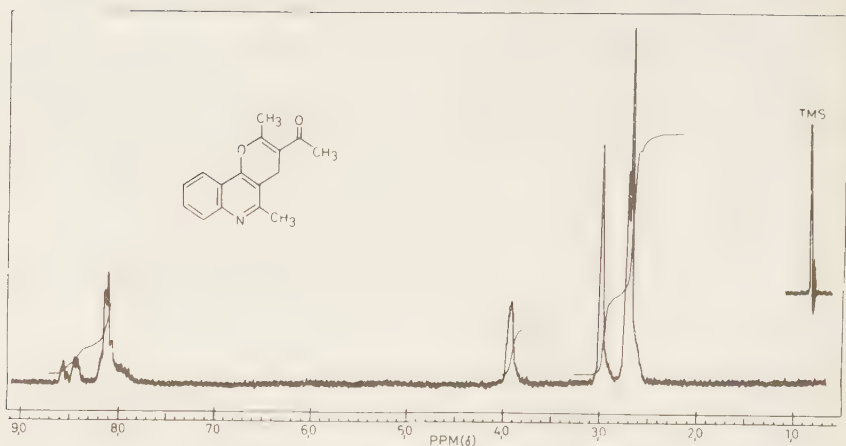
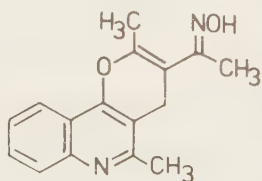


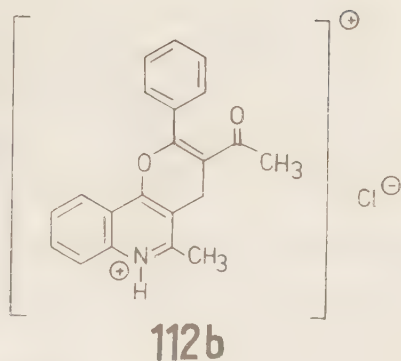
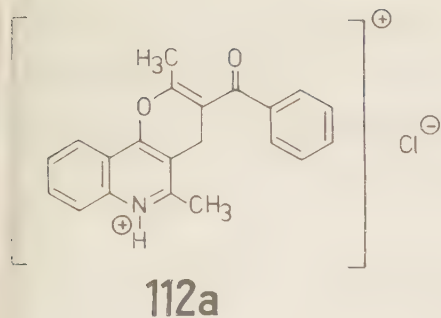
Abb. 27: NMR-Spektrum von Verbindung 110 in CF_3COOH

Zur näheren Charakterisierung dieser Verbindung stellte ich durch Reaktion mit Hydroxylamin das Oxim her:



111

In gleicher Weise gelang es mir, **98** mit Benzoylaceton umzusetzen und erhielt Verbindung **112**. Für dieses Produkt sind zwei Formulierungen zu diskutieren, wobei eine Unterscheidung nicht ohne weiteres möglich erscheint:

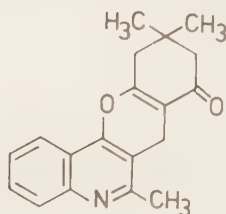


Von beiden sollte **112a** wahrscheinlicher sein, denn Claisen konnte schon 1926 zeigen, daß bei Reaktionen von Benzoylaceton mit nucleophilen Partnern der Angriff stets an der Carbonylgruppe des Acetylrestes erfolgt. ⁶³⁾

Im NMR-Spektrum (CF_3COOH) sieht man außer den aromatischen Protonen des Chinolons ein Singulett für die fünf aromatischen Wasserstoffe der Benzoylgruppe bei 7,63 ppm. Die am Pyranring sitzende Methylgruppe tritt bei 2,07 ppm in Resonanz, während die CH_3 -Gruppe des Chinolons bei 2,99 ppm erscheint. Zwei bei 3,94 ppm auftretende Protonen können der Methylengruppierung des Pyranrings zugeordnet werden.

63) L. Claisen: Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 146 (1926)

In einer weiteren Reaktion setzte ich 99 mit Dimedon um. Auch hierbei isolierte ich ein Produkt, das ähnlich wie bisher auf diese Weise hergestellte Verbindungen zu formulieren ist:



113

Das UV-Spektrum ist durch Maxima bei 233 und 305 nm gekennzeichnet und ähnelt dem von Verbindung 106 .

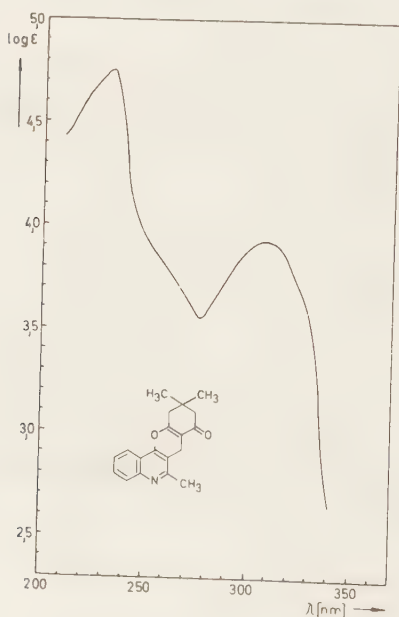


Abb. 28:

UV-Spektrum von Verbindung 113 in Methanol

IR-Spektrum sieht man bei 1660 cm^{-1} die Carbonylbande des aus dem Dimedon stammenden Molekülteils, bei 1380 cm^{-1} ein nähernd symmetrisches Dublett für die $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe und bei 1200 cm^{-1} die C-O-Valenzschwingungsbande der Ätherbrücke.

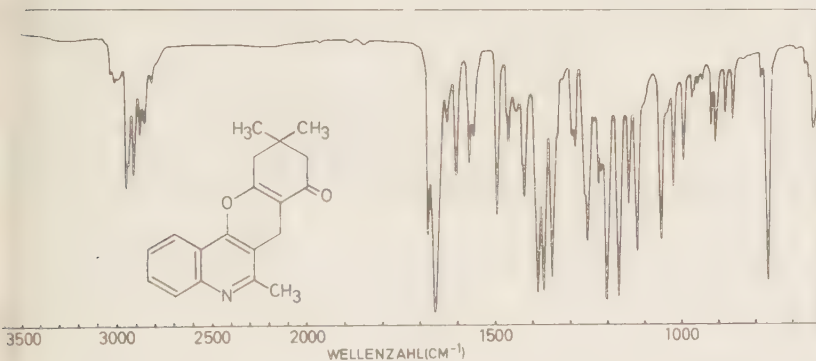


Abb. 29: IR-Spektrum von Verbindung 113

Das NMR-Spektrum (CF_3COOH) zeigt die Protonen des Chinolingerests zwischen 7,95 u. 8,25 ppm bzw. bei 8,48 ppm das Dublett für das C-5-Proton. Der Methylengruppierung im Pyran-teil des Moleküls ist ein Singulett bei 3,75 ppm zuzuordnen, während die CH_2 -Gruppen im Cyclohexenon-System je nach ihrer Umgebung bei 2,68 bzw. 2,86 ppm erscheinen. Die sechs Protonen der $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe treten bei 1,23 ppm in Resonanz und die Methylgruppe des Chinolons liegt bei 3,0 ppm.

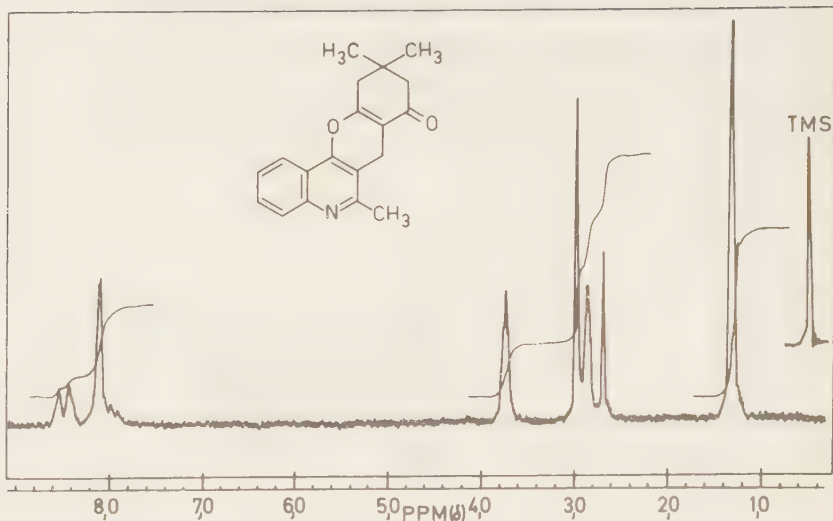
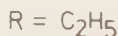
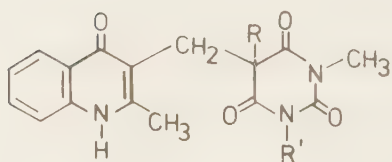
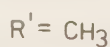
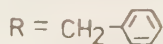


Abb. 30: NMR-Spektrum von Verbindung 113 in CF_3COOH

Ich versuchte nun, den Austausch des Amins in den Mannich-Verbindungen durch eine CH-acide Komponente in der Weise durchzuführen, daß ein Ringschluß nicht erfolgen konnte und setzte zu diesem Zweck 99 mit 5-Äthyl- bzw. 5-Benzyl-Derivaten von N-methylierten Barbitursäuren um. Tatsächlich entstanden die erwarteten Verbindungen:



114

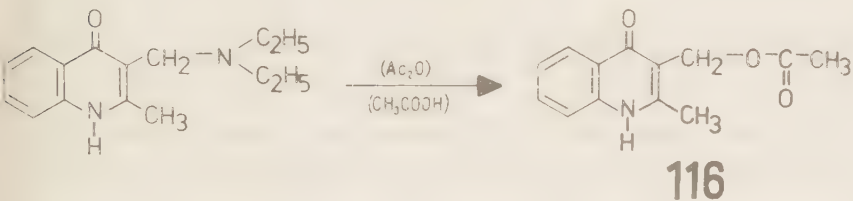


115

da das C-Atom-5 der Barbitursäuren in diesen Fällen kein Wasserstoffatom besitzt, war ein Ringschluß unter Wasseraustritt nicht mehr möglich.

Beim Erhitzen mit CH-aciden Verbindungen, deren Methylengruppe nicht von zwei Carbonylgruppen flankiert wird, z.B. mit Benzylcyanid, in Acetanhydrid / Eisessig reagierte die Mannich-Base nicht mehr. Hierbei wurde die Diäthylaminogruppe gegen eine Acetoxygruppe ausgetauscht und es entstand Verbindung 116.

Das gleiche Reaktionsprodukt erhielt ich durch Erhitzen der Mannich-Basen in Acetanhydrid / Eisessig:



Mit dieser Struktur stimmen sowohl die Elementaranalysen als auch die IR- und NMR-Spektren überein.

Das IR-Spektrum zeigt neben der Chinolon-Carbonylbande bei 1640 cm^{-1} die Ester-Carbonylabsorption bei 1738 cm^{-1} und die C-O-Valenzschwingungsbande des Esters bei 1240 cm^{-1} .

Das in DMSO aufgenommene Kernresonanzspektrum läßt bei 1,95 ppm ein Singulett für die Methylgruppe des Esters erkennen und bei 5,02 ppm ein Singulett für die in 3-Stellung am Chinolon sitzende CH_2 -Gruppe. Die Methylgruppe des Chinolons und die aromatischen Protonen erscheinen an den gleichen Stellen wie beim 2-Methyl-chinolon-(4): $\text{CH}_3 = 2,4\text{ ppm}$; arom. Protonen = 7,2-7,5 ppm
-5-Proton = 8,0 ppm.

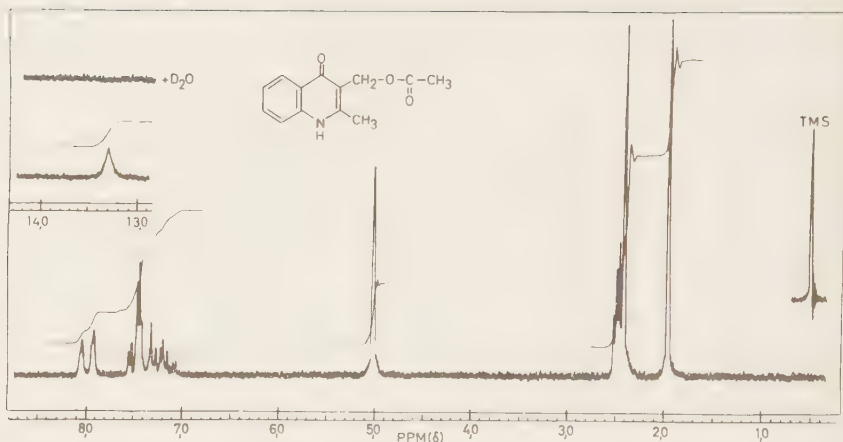
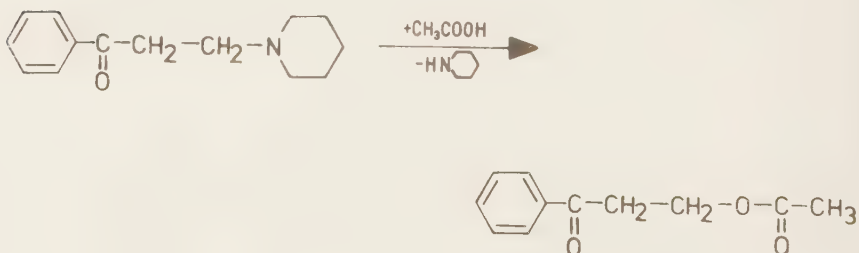


Abb. 31: NMR-Spektrum von Verbindung 116 in DMSO

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit Untersuchungen von Roth und Dvorak über die Acetolyse von Mannich-Basen. ⁶⁴⁾ So berichten diese Autoren, daß aus ω -N-Piperidino-propiofenon in siedendem Eisessig bzw. Acetanhydrid in einer Eliminierungs-Additions-Reaktion ω -Acetoxy-propiofenon entsteht:



117

64) H.J. Roth, G. Dvorak: Arch. Pharmaz. 296, 243 (1963)

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Umsetzung von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen berichtet.

Es werden die Umsetzung verschieden substituierter 4-Chinolone mit aktiven Methylenverbindungen zu 4-Chinolinylden-Verbindungen beschrieben und deren optische Eigenschaften sowie das Reaktionsverhalten besprochen. Dabei wird gezeigt, daß sich diese Verbindungen weder hydrieren noch in saurem oder basischem Milieu hydrolysieren lassen. Sie sind unter diesen Bedingungen stabil und reagieren nicht unter Ringöffnung in 2-Stellung des Pyridinrings.

Ferner wird über die Umsetzung von 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-aldehyd mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin berichtet. Auch hier kann eine Öffnung des Chinolonrings und die Bildung von Isoxazolen bzw. Pyrazolen - wie es bei Chromonen geschieht - ausgeschlossen werden: es entstehen Oxime bzw. Phenylhydrazone.

CH-acide Verbindungen reagieren mit diesem Aldehyd in 3- und 4-Stellung bzw. nur in 3-Stellung.

Weiterhin wird das Reaktionsverhalten von 4-Chinolon-Mannich-Basen gegenüber aktiven Methylenverbindungen beschrieben.

In einer Eliminierungs-Additions-Reaktion kommt es dabei zur Bildung unterschiedlich substituierter Pyrano-chinolin-Derivate.

Die UV-, IR- und NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen werden diskutiert.

P R A K T I S C H E R T E I L

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

	Seite
Allgemeine Angaben	98
Darstellungen der Ausgangsverbindungen	99
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4(1H)-Chinolinyliden-Verbindungen aus 4-Chinolonen und CH-aciden	
Reagentien:	101
a. 4- [1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)] -1,4-dihydro-chinoline	101
b. 4- [3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinyliden-(4)] -1,4-dihydro-chinoline	104
c. 4-Dicyanomethylen-1,4-dihydro-chinoline	106
4-Chlor-2-methyl-chinolin	107
2-Methyl-4- [1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyl-(5)] -chinolin	108
2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd	109
Oxim des 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyds	110
Phenylhydrazon des 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyds	111
3-Acetyl-chinolon-(4)	112
Phenylhydrazon des 3-Acetyl-chinolon-(4)	113
2-Methyl-3- [(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)) -methyl] -4- [1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)] -1,4-dihydro-chinolin	114

2-Methyl-3- [(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyl-(5)) -methyl] -4- [1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)] -1,4-dihydro-chinolin	115
2-Methyl-3-(3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6, - 7,8-octahydro-xanthen-9-yl)-chinolon-(4)	116
2-Methyl-3-phenyl-azo-chinolon-(4)	117
3-Amino-2-methyl-chinolon-(4)	118
3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-chinolon-(4) - Hydro-chlorid	119
3-Diäthylaminomethyl-2-methyl-chinolon-(4)	120
2-Methyl-3-piperidinomethyl-chinolon-(4)	121
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Reaktionsprodukten aus 4-Chinolon-Mannich-Verbindungen und CH-aciden Reagentien:	121
a. 6,9,11-Trimethyl-8,10-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimidino [5',4':5,6] pyrano [3,2-c] chinolin . . .	122
b. 3-Acetyl-2,5-dimethyl-pyrano [3,2-c] chinolin . . .	123
c. Oxim des 3-Acetyl-2,5-dimethyl-pyrano [3,2-c] - chinolins	124
d. 3-Benzoyl-2,5-dimethyl-pyrano [3,2-c] chinolin . . .	125
e. 6,10,10-Trimethyl-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-chromeno [3,2-c] chinolin	126
2-Methyl-3- [(5-äthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyl-(5)) -methyl] -chinolon-(4)	127

2-Methyl-3- [(5-benzyl-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexa- hydro-pyrimidinyl-(5)) -methyl] -chinolon-(4)	128
3-Acetoxy-methyl-2-methyl-chinolon-(4)	129

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte (Angabe in °C) wurden mit einem Linström-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

U V - Spektren: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit einem Zeiss-Photometer M 4 Q II in Methanol bzw. Eisessig.

I R - Spektren: Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 in Kaliumbromid aufgenommen.

N M R - Spektren: Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 Gerät aufgezeichnet, wobei als Lösungsmittel, wenn nicht anders angegeben, Trifluoressigsäure verwendet wurde und Tetramethylsilan als innerer Standart diente. Die chemische Verschiebung wird in ppm nach der δ -Skala angegeben.

Massenspektren: Die Massenspektren wurden mit einem C H 7 - Massenspektrometer der Varian-Mat GmbH ermittelt, die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

Molekulargewichte: Die Molekulargewichte wurden - wenn nicht massenspektroskopisch - mit einem Mechrolab-Vapor-Pressure-Osmometer 301 A in den angegebenen Lösungsmitteln bestimmt.

Analysen: Die Mikroanalysen wurden ausgeführt bei Fa. I. Beetz (Kronach/Ofr) sowie in der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin.

Ausbeuten: Die Ausbeute-Angaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

Darstellung von Ausgangsverbindungen

- Chinolon-(4): nach Heindel und Mitarbeitern ⁶⁵⁾ aus Anilin und Propiolsäureester, Cyclisierung in Diphenyläther.
- 1-Methyl-chinolon-(4): nach Späth und Kolbe ⁶⁶⁾ aus Chinolon-(4) und Methyljodid.
- 2-Methyl-chinolon-(4): nach Kaslow und Marsh ⁶⁷⁾ aus Anilin und Acetessigester, Cyclisierung in Diphenyläther.
- 1,2-Dimethyl-chinolon-(4): nach Werner ⁶⁸⁾ aus 2-Methyl-chinolon-(4) und Methyljodid.
- 2-Phenyl-chinolon-(4): nach Staskun und Israelstam ⁶⁹⁾ aus Benzoylessigester und Anilin, Cyclisierung in Polyphosphorsäure.
- 3-Brom-chinolon-(4): nach Riegel und Mitarbeitern ⁷⁰⁾ durch Bromierung von Chinolon-(4).

-
- 65) N.D. Heindel, P.D. Kennewell, V.B. Fish: J. Heterocyclic Chem. 6, 77 (1969)
- 66) E. Späth, H. Kolbe: Mh. Chem. 43, 474 (1922)
- 67) C.E. Kaslow, M.M. Marsh: J. org. Chemistry 12, 456 (1947)
- 68) W. Werner: Tetrahedron (London) 25, 255 (1969)
- 69) B. Staskun, S. Israelstam: J. org. Chemistry 26, 3191 (1961)
- 70) B. Riegel, G.R. Lappin, C.J. Albisetti, B.H. Adelson, R.M. Dodson, L.G. Ginger, R.H. Baker: J. Amer. chem. Soc. 68, 1229 (1946)

Kynurensäureäthylester: nach Riegel und Mitarbeitern ⁷¹⁾ aus dem Natriumsalz des Oxalessigesters und Anilin, Cyclisierung in Diphenyläther.

Kynurensäure: durch saure Verseifung des Äthylesters.

1,3-Dimethyl-barbitursäure: nach Biltz und Wittek ⁷²⁾ aus Dimethylharnstoff und Malonester.

1,3-Dimethyl-2-thio-barbitursäure: nach Shepherd ⁷³⁾ aus Dimethylthioharnstoff und Malonester.

5-Benzyl-1,3-dimethyl-barbitursäure: nach Cope und Mitarbeitern ⁷⁴⁾ aus Dimethylharnstoff und Benzyl-malonester.

1,3,5-Trimethyl-barbitursäure: nach Cope und Mitarbeitern ⁷⁴⁾ aus Dimethylharnstoff und Methyl-malonester.

5-Äthyl-1-methyl-barbitursäure: nach Aspelund ⁷⁵⁾ aus Methylharnstoff und Äthyl-malonester.

1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin: nach Ruhkopf ⁷⁶⁾ aus Malonester und Hydrazobenzol.

5,5-Dimethyl-cyclohexandion-(1,3) (=Dimedon): nach Shriner und Todd ⁷⁷⁾ aus Malonester und Mesityloxid.

71) B. Riegel, C.J. Albisetti, G.R. Lappin, R.H. Baker:
J. Amer. chem. Soc. 68, 2685 (1946)

72) H. Biltz, H. Wittek: Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1035 (1921)

73) R.G. Shepherd: J. chem. Soc. (London) 1964, S. 4410

74) A. Cope, D. Heyl, D. Peck, C. Eide, A. Arroyo: J. Amer. chem. Soc. 63, 356 (1941)

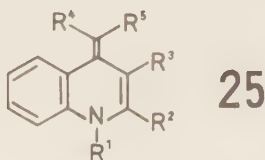
75) H. Aspelund: Acta Acad. Aboensis, Math. Physica 11, 15 (19

76) H. Ruhkopf: Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 820 (1940)

77) R.L. Shriner, H.R. Todd: Org. Synth. Coll. Vol. II, 200

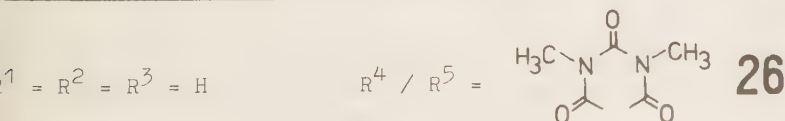
Darstellungen der beschriebenen Verbindungen

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4(1H)-Chinolinyli-
den-Verbindungen aus 4-Chinolonen und CH-aciden Verbindungen



Feweils 0,01 Mol des Chinolons und 0,01 Mol der CH-aciden Kom-
ponente werden in 20 ml eines Acetanhydrid / Eisessig - Gemischs
(2:1) für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird
entweder in der Kälte zur Kristallisation gebracht oder am Ro-
tationsverdampfer eingeeengt. Die gelb bis rot gefärbten Yliden-
verbindungen werden aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert.
Ausbeuten: 45 - 65 % d. Theorie

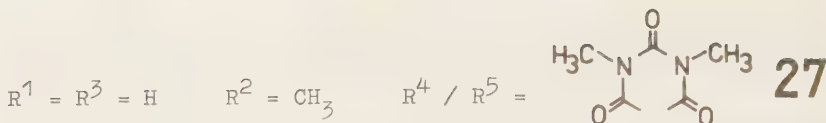
- [1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)] -
,4-dihydro-chinoline



orange-gelbe Kristalle Schmp.: Zers. ab 345°

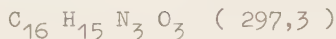
$C_{15} H_{13} N_3 O_3$ (283,3)

er.:	63,62% C	4,63% H	14,84% N
ef.:	63,49% C	4,75% H	14,86% N



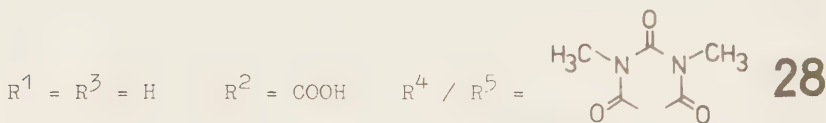
Orange-gelbe Kristalle

Schmp.: Zers. 350°



Ber.: 64,64% C 5,09% H 14,14% N

Gef.: 64,29% C 4,87% H 14,02% N



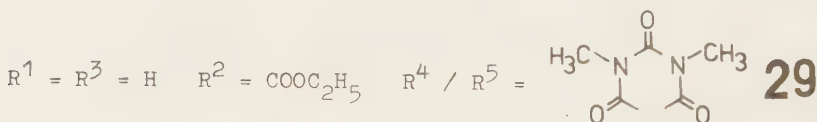
Rote Kristalle

Schmp.: Zers. ab 300°



Ber.: 58,74% C 4,00% H 12,84% N

Gef.: 58,51% C 3,89% H 12,92% N



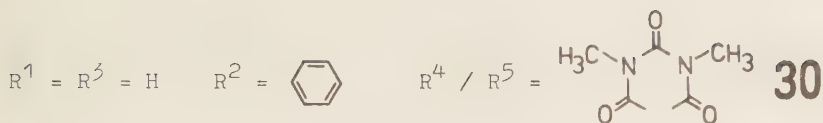
Rotviolette Kristalle

Schmp.: 283-85°



Ber.: 60,84% C 4,82% H 11,83% N

Gef.: 60,57% C 4,74% H 11,91% N



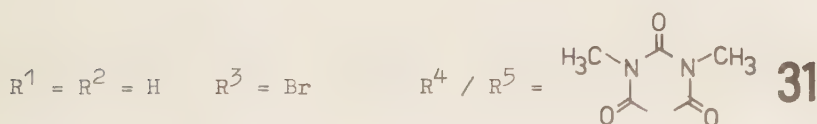
Rote Kristalle

Schmp.: 347°

$C_{21} H_{17} N_3 O_3$ (359,4)

Ber.: 70,18% C 4,77% H 11,69% N

Gef.: 70,34% C 4,59% H 11,77% N



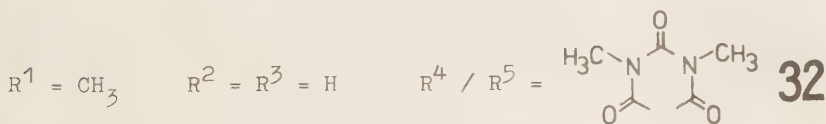
Rote Kristalle

Schmp.: 245°

$C_{15} H_{12} N_3 O_3 Br$ (362,2)

Ber.: 49,74% C 3,34% H 11,60% N 22,06% Br

Gef.: 50,09% C 3,41% H 11,49% N 21,57% Br



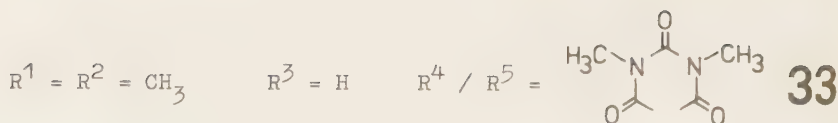
Orangegelbe Kristalle

Schmp.: 360°

$C_{16} H_{15} N_3 O_3$ (297,3)

Ber.: 64,64% C 5,09% H 14,14% N

Gef.: 64,91% C 4,90% H 14,21% N



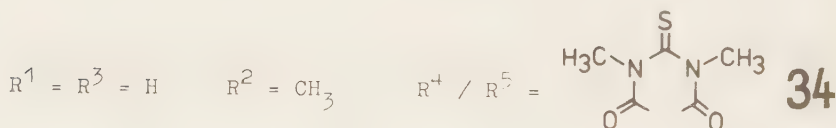
Orangerote Kristalle

Schmp.: Zers. ab 300°



Ber.: 65,58% C 5,50% H 13,49% N

Gef.: 65,46% C 5,59% H 13,57% N



Orangegelbe Kristalle

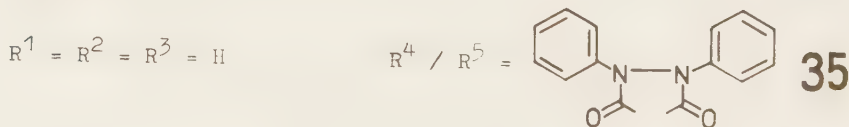
Schmp.: Zers. ab 320°



Ber.: 61,32% C 4,83% H 13,41% N 10,23% S

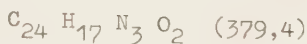
Gef.: 61,21% C 4,89% H 13,34% N 9,75% S

4- [3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinylden-(4)] -1,4-dihydro-
chinoline



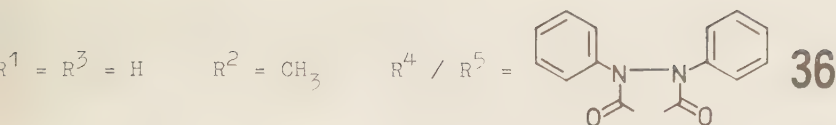
Orangegelbe Kristalle

Schmp.: 340-45° (Zers.)



Ber.: 75,97% C 4,52% H 11,07% N

Gef.: 76,08% C 4,64% H 11,16% N



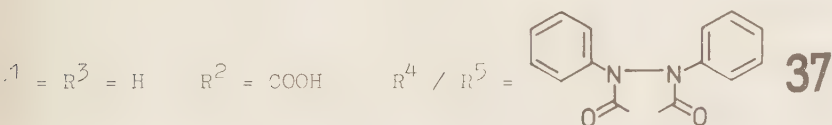
Orangegelbe Kristalle

Schmp.: 285-90° (Zers.)

$C_{25} H_{19} N_3 O_2$ (393,5)

Ger.: 76,32% C 4,87% H 10,69% N

Gef.: 76,41% C 4,72% H 10,53% N



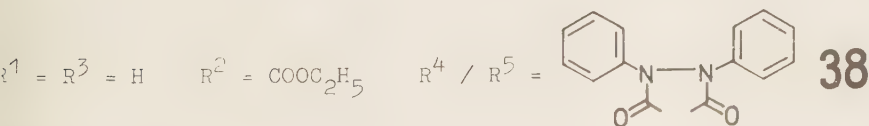
Gelbbraune Kristalle

Schmp.: 265°

$C_{25} H_{17} N_3 O_4$ (423,4)

Ger.: 70,91% C 4,05% H 9,92% N

Gef.: 70,78% C 4,13% H 10,05% N



Rote Kristalle

Schmp.: 280-82°

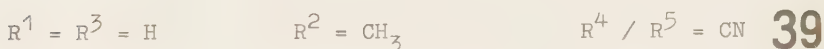
$C_{27} H_{21} N_3 O_4$ (451,5)

Ger.: 71,83% C 4,69% H 9,31% N

Gef.: 71,98% C 4,58% H 9,19% N

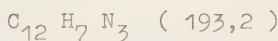
Aus 38 entsteht durch saure Verseifung in 65 % iger Ausbeute die Säure 37 , die durch Decarboxylierung in die 2-unsubstituierte Verbindung 36 übergeht.

4-Dicyanomethylen-1,4-dihydro-chinoline



Gelbe Kristalle

Schmp.: Zers. ab 280°



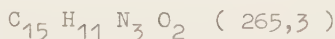
Ber.: 74,60% C 3,65% H 21,75% N

Gef.: 74,78% C 3,52% H 21,62% N



Orange-gelbe Kristalle

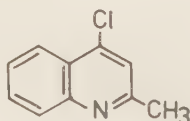
Schmp.: 283-85°



Ber.: 67,92% C 4,18% H 15,84% N

Gef.: 68,11% C 4,07% H 15,71% N

4-Chlor-2-methyl-chinolin 50



Äquimolare Mengen 2-Methyl-chinolon-(4) und Phosphorpentachlorid werden unter Zusatz von wenig Phosphoroxychlorid verrieben und in einem offenen Kolben im Ölbad bei 110 - 115° für etwa 30 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die kristalline Masse in Wasser gelöst (evtl. Rückstände werden abfiltriert) und durch Zugabe von Natriumkarbonat ein farbloses Öl ausgefällt, das bald erstarrt. Die Reinigung erfolgt durch Wasserdampfdestillation und liefert einen farblosen, amorphen Kristallkuchen.

Ausbeute: 37 % d. Theorie

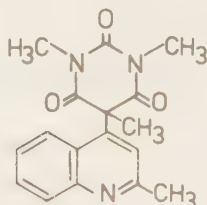
Farblose, amorphe Kristalle

Schmp.: 42-3°

C₁₀ H₈ N Cl (177,6)

Ber.:	67,62% C	4,54% H	7,89% N	19,96% Cl
Gef.:	67,53% C	4,61% H	7,98% N	19,59% Cl

2-Methyl-4-[1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyl-(5)]-chinolin 51



Äquimolare Mengen 4-Chlor-2-methyl-chinolin (50) und 1,3,5-Trimethyl-barbitursäure werden in Eisessig gelöst und - berechnet auf die Lösungsmittelmenge - mit etwa 5 % Pyridin versetzt. Diese Lösung wird für zwei Stunden rückfließend erhitzt und dann am Umlaufverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der feste Rückstand wird in Wasser gelöst und die durch Zugabe von Natronlauge schwach alkalisch gemachte Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein Feststoff, der nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol farblose Kristalle bildet.

Ausbeute: ca. 71 % d. Theorie

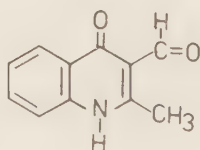
Farblose Kristalle

Schmp.: 237-38° (WäBr. Äthanol)

$C_{17} H_{17} N_3 O_3$ (311,3)

Ber.:	65,58% C	5,50% H	13,50% N
Gef.:	65,49% C	5,58% H	13,41% N

2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd 66



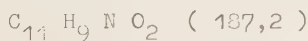
Die Darstellung erfolgt in Anlehnung und unter Abwandlung der von Conrad und Limpach ⁴²⁾ angegebenen Vorschrift.

10 g 2-Methyl-chinolon-(4) werden in 100 ml 15 % iger Natronlauge gelöst und unter allmählichem Zusatz von 20 g Chloroform ca. 5 Stunden rückfließend erhitzt. Die entstandene breiartige Masse wird durch Zugabe von 250 ml Wasser in Lösung gebracht und nicht umgesetztes Chloroform abdestilliert. Nach dem Erkalten filtriert man von einer geringen Menge eines in der alkalischen Lösung unlöslichen Rückstandes ab und fällt aus dem erwärmten Filtrat mit Essigsäure den Aldehyd als Rohprodukt aus. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Äthanol.

Ausbeute: ca. 38 % d. Theorie

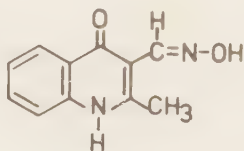
Goldgelbe Nadeln

Schmp.: 273-75° (Äthanol)



Ber.: 70,58% C 4,85% H 7,48% N

Gef.: 70,72% C 4,69% H 7,40% N



0,01 Mol 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd (66)
wird in verdünnter Kalilauge gelöst und mit einer wäßrigen Lö-
sung von 0,01 Mol Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt.

Diese Reaktionslösung wird für eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten mit Essigsäure das Oxim ausgefällt. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 77 % d. Theorie

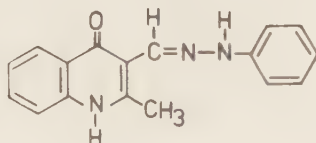
Farblose Kristalle

Schmp.: Zers. ab 300° (Methanol)
$$\text{C}_{11} \text{H}_{10} \text{N}_2 \text{O}_2 \quad (202,2)$$

Ber.: 65,34% C 4,99% H 13,85% N

Gef.: 65,26% C 5,09% H 13,81% N

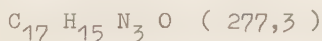
Phenylhydrazon des 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin - 3 -
aldehyds 72



0,01 Mol 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd (66)
wird in 50 % iger Essigsäure in der Wärme gelöst und mit einem
Überschuß an frisch destilliertem Phenylhydrazin versetzt. Nach
1/2-stündigem Erhitzen wird die Lösung mit soviel Wasser ver-
dünnt, daß sich beim Stehen über Nacht ein gelber Niederschlag
abscheidet, der sich aus Äthanol zu gelben Nadeln umkristalli-
sieren läßt.

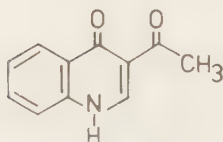
Ausbeute: ca. 41 % d. Theorie

Gelbe Kristallnadeln Schmp.: 258-60° (Zers.) (Äthanol)



Ber.:	73,63% C	5,45% H	15,15% N
Gef.:	73,69% C	5,51% H	15,03% N

3-Acetyl-chinolon-(4) 77



Nach der Vorschrift von Claisen wird aus Acetessigester, Ortho-ameisensäureester und Essigsäureanhydrid Äthoxymethylenacetessigester ⁷⁸⁾ hergestellt.

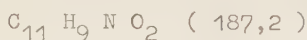
Den Äthoxymethylenacetessigester löst man in der doppelten Menge absoluten Äthers und fügt unter Kühlung allmählich die äquivalente Menge frisch destillierten Anilins hinzu. Nach eintägigem Stehen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand in der Siedehitze in einem Methanol-Wasser-Gemisch gelöst. Bewahrt man diese Lösung über Nacht im Kühlschrank auf, so bilden sich in ca. 60 % iger Ausbeute hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 45-6°.

12,5 g dieses Anilinomethylenacetessigesters werden in 25 ml Essigsäureanhydrid gelöst und tropfenweise mit 12,5 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nachdem die sichtbare Reaktion beendet ist, fügt man zerstoßenes Eis hinzu und neutralisiert die Lösung mit verdünnter Natronlauge. Nach längerem Stehen in der Kälte bildet sich ein flockiger Niederschlag, der aus wäßrigem Äthanol (50 %) umkristallisiert werden kann.

78) L. Claisen: Liebigs Ann. Chem. 297, 33

Ernte: ca. 52 % d. Theorie

farblose Kristallnadeln Schmp.: 242-45° (Zers.) (Wärr. Äthanol)

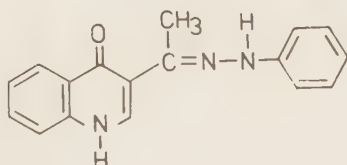


er.: 70,58% C 4,85% H 7,48% N

ef.: 70,67% C 4,73% H 7,39% N

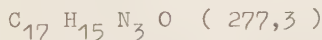
Phenylhydrazon des 3-Acetyl-chinolon-(4)

75



Die Darstellung erfolgt auf die gleiche Weise wie beim Chino-
n-Aldehyd-Derivat.

weiße Kristalle Schmp.: 222-24° (Zers.) (Äthanol)

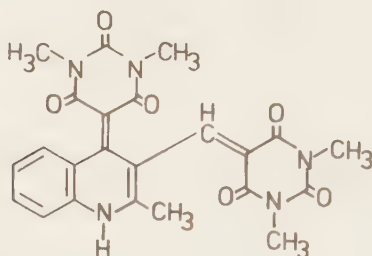


er.: 73,63% C 5,45% H 15,15% N

ef.: 73,54% C 5,37% H 15,29% N

2-Methyl-3- $\left[\left(1,3\text{-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)} \right) \text{-methyl} \right]$ -4- $\left[1,3\text{-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5)} \right]$ -1,4-dihydro-chinolin $\times$ 1,5 Mol Essigsäure

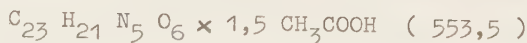
83



0,01 Mol 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd (66) und
0,02 Mol 1,3-Dimethyl-barbitursäure werden in 30 ml Essigsäureanhydrid / Eisessig (2:1) 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittelgemisch wird am Umlaufverdampfer abdestilliert und der verbleibende rotbraune Rückstand mit kaltem Äthanol gewaschen. Auf diese Weise erhält man ein orangefarbenes Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Eisessig gereinigt werden kann.

Ausbeute: ca. 64 % d. Theorie

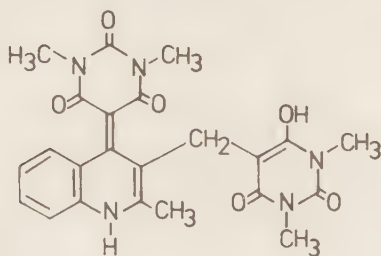
Orangegelbe Kristalle Schmp.: 284-86° (Zers.) (Eisessig)



M G durch Massenspektrum: 463 (= Masse für die lösungsmittelfreie Substanz)

Ber.:	56,42% C	4,92% H	12,65% N
Gef.:	56,55% C	4,84% H	12,35% N

2-Methyl-3-[(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyl-(5))-methyl]-4-[(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidinyliden-(5))-1,4-dihydro-chinolin $\times$ 1,5 Mol
Äthanol 84



0,01 Mol 83 wird in 100 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Kohle bei 70° hydriert. Nach Abfallen der Reaktionsgeschwindigkeit wird abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird zur Reinigung aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 85 % d. Theorie

Gelbe Kristalle Schmp.: 255-58° (Zers.) (Äthanol)

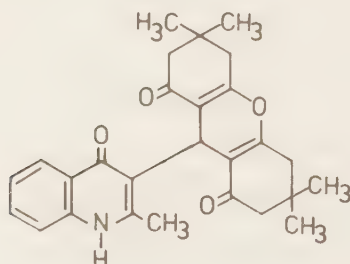


M G durch Massenspektrum: 465 (= Masse für die lösungsmittel-freie Substanz)

Ber.: 58,42% C 6,03% H 13,10% N

Gef.: 58,29% C 5,92% H 13,29% N

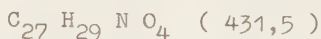
2-Methyl-3-(3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-xanthen-9-yl)-chinolon-(4) 85



0,01 Mol 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-aldehyd (66)
und 0,01 Mol Dimedon werden in 25 ml eines Essigsäureanhydrid /
Eisessig - Gemischs (2:1) 2 Stunden rückfließend erhitzt. Aus
der heißen Lösung wird der größte Teil des Lösungsmittels ab-
destilliert. Der Rückstand wird nach dem Erkalten in wenig Ätha-
nol gelöst, worauf sich nach einigem Stehen in der Kälte Kristal-
le abscheiden. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Dioxan
zu farblosen Kristallen umkristallisiert.

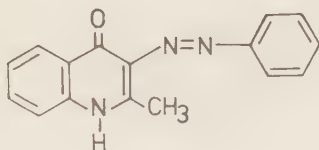
Ausbeute: ca. 72 % d. Theorie

Farblose Kristalle Schmp.: 293-94° (Zers.) (Dioxan)



Ber.:	75,15% C	6,77% H	3,25% N
Gef.:	75,14% C	6,72% H	3,22% N

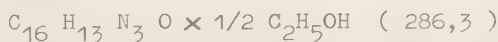
2-Methyl-3-phenyl-azo-chinolon-(4) $\times$ 1/2 Mol Äthanol 86



Die Lösung von 0,01 Mol 2-Methyl-chinolon-(4) in 3 N - Natriumcarbonatlauge wird auf ca. 0° abgekühlt und unter Rühren mit einer wässrigen Lösung von Benzoldiazoniumchlorid versetzt. Nach dem Neutralisieren der Lösung scheidet sich ein dunkelroter Niederschlag ab, der aus Äthanol zu glänzenden roten Nadeln umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: ca. 82 % d. Theorie

rote Nadeln Schmp.: 257-59° (Zers.) (Äthanol)

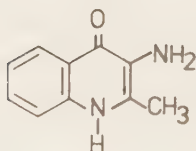


Mol G durch Massenspektrum: 263 (= Masse für die Lösungsmittelfreie Substanz)

ber.: 71,31% C 5,63% H 14,68% N

gef.: 71,14% C 5,36% H 14,58% N

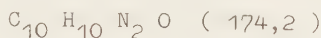
3-Amino-2-methyl-chinolon-(4) 87



1 g Azoverbindung 86 wird in warmem Äthanol gelöst und unter Rühren mit 30 ml einer 10 % igen Natriumdithionit-Lösung versetzt. Die rote Lösung entfärbt sich nach kurzer Zeit und scheidet dabei einen farblosen Niederschlag ab, der abfiltriert wird. Die äthanolische Lösung wird am Umlaufverdampfer zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

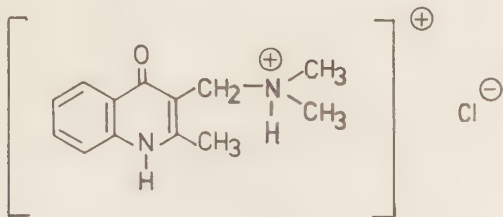
Ausbeute: ca. 68 % d. Theorie

Fast farblose Kristalle Schmp.: 285-88° (Zers.) (Äthanol).



Ber.:	68,95% C	5,79% H	16,08% N
Gef.:	68,49% C	5,69% H	15,94% N

3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-chinolon-(4) - Hydrochlorid 98

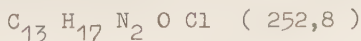


Die Darstellung erfolgt nach den Angaben von Schmidt 60).

0,1 Mol 2-Methyl-chinolon-(4), 0,1 Mol Dimethylammoniumchlorid und 0,1 Mol Paraformaldehyd werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 50 ml Benzol und 35 ml Nitrobenzol suspendiert und am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach 2, 4 und 6 Stunden werden jeweils weitere 0,1 Mol Paraformaldehyd hinzugesetzt. Nach 8 Stunden wird der entstandene kristalline Niederschlag heiß abgesaugt, mit wenig Benzol gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Aceton umkristallisiert.

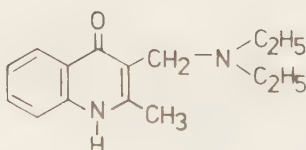
Ausbeute: ca. 42 % d. Theorie

Fast farblose Kristalle Schmp.: 206° (Aceton)



Ber.:	61,78% C	6,78% H	11,08% N	14,03% Cl
Gef.:	60,81% C	6,95% H	10,76% N	13,88% Cl

3-Diäthylaminomethyl-2-methyl-chinolon-(4) 99



Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Angaben von Ghosh und Mitarbeitern ⁶¹⁾.

0,1 Mol 2-Methyl-chinolon-(4) in 200 ml Äthanol gelöst, 0,2 Mol Diäthylamin und 0,2 Mol 35 % iger Formaldehydlösung werden für 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bereits nach 3,5 Stunden beginnt eine Kristallisation in der Lösung, die sich durch Aufbewahren im Kühlschrank über Nacht vervollständigt. Nach dem Absaugen des Niederschlages erfolgt die Reinigung durch Umkristallisieren aus Äthanol.

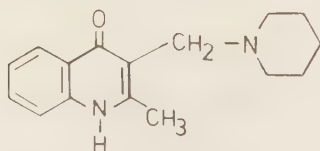
Ausbeute: ca. 83 % d. Theorie

Farblose Nadeln Schmp.: 350° (Langsame Zers. ab 195°)



Ber.:	73,73% C	8,25% H	11,47% N
Gef.:	73,54% C	8,17% H	11,55% N

2-Methyl-3-piperidinomethyl-chinolon-(4) 100



Die Darstellung erfolgt auf die gleiche Weise wie bei Verbindung 99 beschrieben.

Farblose Kristalle Schmp.: 350° (Langsame Zers. ab 225°)
(Äthanol)

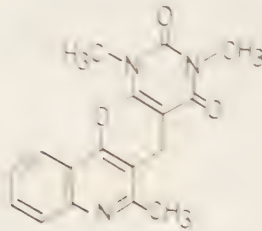
C₁₆ H₂₀ N₂ O (256,4)

Ber.:	74,96% C	7,86% H	10,93% N
Gef.:	74,82% C	7,97% H	10,76% N

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Reaktionsprodukten aus Chinolon-Mannich-Verbindungen und CH-aciden Reagentien.

Jeweils 0,01 Mol Mannich-Verbindung und 0,01 Mol CH-acider Komponente werden in 25 ml eines Essigsäureanhydrid / Eisessig - Gemischs (2:1) gelöst und 2 Stunden rückfließend erhitzt. Die Rohprodukte kristallisieren entweder in der Kälte aus der Reaktionslösung aus oder fallen nach Abdestillieren des Lösungsmittelgemischs an. Die Reinigung erfolgt aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln.

1,3-Dimethyl-5-(2-methyl-5-phenyl-1H-imidazol-4-yl)-barbitursäure 106



Die Darstellung erfolgt durch Umsetzung der Mannich-Verbindungen 88, 99 oder 100 mit 1,3-Dimethyl-barbitursäure.

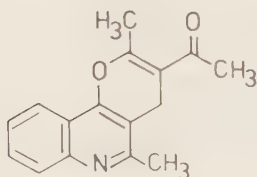
Ausbeute: ca. 65 % d. Theorie

Farblose Kristalle Schmp.: 274-75° (Zers.) (Äthanol)

$C_{17}H_{15}N_3O_5$ (309,3)

Ber.:	66,04% C	+ 5,88% H	13,58% N
gef.:	65,82% C	+ 5,79% H	13,27% N

3-Acetyl-2,5-dimethyl-pyrano[3,2-c]chinolin 110



Die Darstellung erfolgt durch Umsetzung der Mannich-Base 99 mit Acetylaceton, bzw. aus 98 mit Acetylaceton und anschließender Freisetzung der Base aus dem Hydrochlorid mit Alkalilauge.

Ausbeute: ca. 78 % d. Theorie

Farblose Kristalle

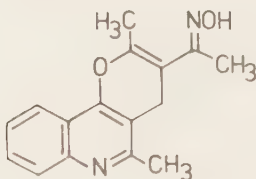
Schmp.: 143-45° (Äthanol)



Ber.: 75,86% C 5,97% H 5,53% N

Gef.: 75,79% C 5,93% H 5,54% N

Oxim des 5-Acetyl-2,5-dimethyl-pyrano [5,2-c] chinolin 111



0,5 g 110 werden mit 10 ml N-Natronlauge und gerade so viel Äthanol zusammengebracht, daß in der Wärme eine klare Lösung entsteht. Hierzu gibt man eine Lösung von 1 g Hydroxylamin - Hydrochlorid in wenig Wasser und erhitzt etwa 30 Minuten auf dem Wasserbad. Beim Einstellen der Reaktionslösung in Eis kristallisiert nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag aus, der aus Äthanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: ca. 59 % d. Theorie

Farblose Kristalle

Schmp.: 175-78° (Zers.) (Äthanol)

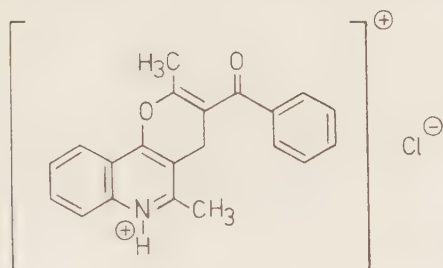


Ber.: 71,62% C 6,01% H 10,44% N

Gef.: 71,86% C 5,90% H 10,31% N

4-Benzoyl-2,7-dimethyl-pyrano [3,2-c] chinolin-Hydrochlorid

112



Die Darstellung erfolgt durch Umsetzung der Mannich-Verbindung
98 und Benzoylacetone.

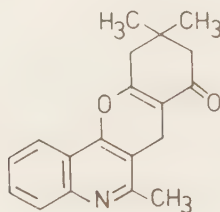
Ausbeute: ca. 66 % d. Theorie

Farblose Kristalle Schmp.: 258-61° (Zers.) (Äthanol)



Ber.:	71,69% C	5,16% H	3,98% N	10,08% Cl
Gef.:	71,77% C	5,03% H	4,07% N	9,81% Cl

6,10,10-Trimethyl-3-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-chromeno-
[3,2-c] chinolin 113



Die Darstellung erfolgt durch Umsetzung der Mannich-Verbindung **99** mit Dimedon.

Ausbeute: ca. 77 % d. Theorie

Farblose Kristalle

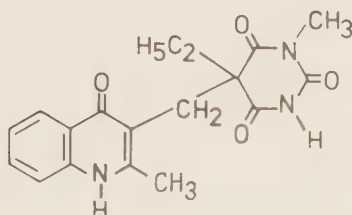
Schmp.: 212° (Äthanol)

$C_{19} H_{19} N O_2$ (293,4)

Ber.: 77,79% C 6,53% H 4,78% N

Gef.: 77,78% C 6,54% H 4,67% N

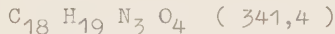
1-Methyl-3-[(5-Äthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-1-(5))-methyl]-Chinolon-(4) 114



Die Darstellung erfolgt durch Umsetzung der Mannich-Base 99 mit 5-Äthyl-1-methyl-barbitursäure.

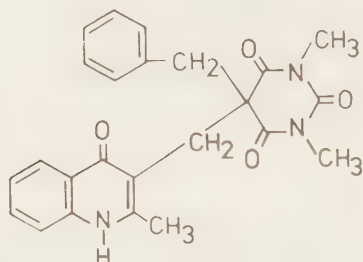
Ausbeute: ca. 71 % d. Theorie

Farblose Kristalle Schmp.: 262-66° (Zers.) (Äthanol)



Ber.:	63,30 % C	5,61% H	12,31% N
Gef.:	63,37 % C	5,54% H	12,34% N

-ethyl-4-[(5-benzyl-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-
pyrimidinyl-(5))-methyl]-chinolon-(4) 115



Die Darstellung erfolgt durch Umsetzung der Mannich-Base 99
mit 5-Benzyl-1,3-dimethyl-barbitursäure.

Ausbeute: ca. 62 % d. Theorie

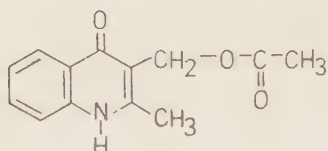
Farblose Kristalle Schmp.: 257-60° (Zers.) (Äthanol)



Ber.: 69,06% C 5,55% H 10,07% N

Gef.: 68,98% C 5,62% H 9,93% N

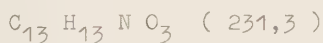
Acetoxyl-methyl-2-methyl-chinolon-(4) 116



Die Mannich-Verbindung 99 wird in einem Essigsäureanhydrid /
 Eisessig - Gemisch (2:1) gelöst und 2 Stunden unter Rückfluß
 zum Sieden erhitzt. Aus der warmen Lösung kristallisiert ein
 farbloses Rohprodukt, das aus Äthanol gereinigt wird.

Ausbeute: ca. 51 % d. Theorie

Farblose Kristalle Schmp.: Zers. ab 235° (Äthanol)



ber.: 67,52% C 5,67% H 6,06% N

gef.: 67,39% C 5,88% H 6,09% N

Lebenslauf

Am 20. April 1943 wurde ich als Sohn des Kartographen Erich Wendt und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Stein, in Berlin geboren. Vom Herbst 1949 bis März 1955 besuchte ich die 3. Grundschule in Berlin-Steglitz, anschließend bis März 1962 die Paulsen-Schule in Berlin, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in Rose's-Apotheke, Berlin-Friedenau, bestand ich am 10. März 1964 die Pharmazeutische Vorprüfung. Nach dreisemestrigem Warten auf einen Studienplatz begann ich im Wintersemester 1965 das Pharmaziestudium an der Technischen Universität Berlin. Von dort wechselte ich nach zwei Semestern zur Freien Universität Berlin über, um das Studium fortzusetzen. Hier bestand ich am 29. Okt. 1968 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Nach einer halbjährigen Tätigkeit als Kandidat in Rose's-Apotheke in Berlin begann ich im Mai 1969 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit der vorliegenden Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als wissenschaftlicher Hilfsassistent an der Freien Universität Berlin beschäftigt, wo ich auch seit Januar 1971 die Stelle eines Wissenschaftlichen Assistenten innehave.

Die Bestallung als Apotheker erhielt ich mit Geltung vom 1. Dez. 1969.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:
Eiden, Frömming, Loth, Hänsel, Schmidt, Asmus, Nerdel, Schenck.

